



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΠΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ  
ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ  
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ"**

*υπό*

**ΓΕΩΡΓΙΟΥ Σ. ΔΡΑΚΙΟΥ**

***Ειδικευμένου Καρδιολογίας***

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

**Επιβλέπων:**

Κατερίνα Νάκα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Κατερίνα Νάκα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (Επιβλέπουσα),
2. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γεώργιος Γιαννακούλας Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**“Antithrombotic Therapy for Coronary Heart Disease with co-  
existing Atrial Fibrillation”**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Νάκα Κατερίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τις χρήσιμες συμβουλές της, τον κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντή του προγράμματος, για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω αυτό το μεταπτυχιακό και όλους τους διδάσκοντες του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή” για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου Σάββα και Παρασκευή που πάντα με ενθάρρυναν να προσπαθώ για περαιτέρω μόρφωση. Τέλος ευχαριστώ τη σύζυγο μου Μαίρη για την υπομονή και τη συνεχή της στήριξη σε αυτή μου την προσπάθεια.

Αφιερωμένο στα παιδιά μου

Παρασκευή-Δέσποινα

Σάββας-Εμμανουήλ

## Περίληψη

Σκοπός. Έως σήμερα υπάρχουν δύο θεραπευτικές οδοί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (CAD) και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή (AF), η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (DAT) με ένα αντιπηκτικό από το στόμα (OAC) σε συνδυασμό με αναστολέα των υποδοχέων  $P_2Y_{12}$  και η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (TAT) που περιλαμβάνει στην παραπάνω αγωγή και την ασπιρίνη. Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ώστε να προσδιοριστεί η βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική στο θέμα της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, είτε ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή/και PCI, είτε στη σταθερή της κατάσταση και κολπική μαρμαρυγή. Μεθοδολογία. Έγινε συστηματική αναζήτηση των σχετικών μελετών έως και τον Φεβρουάριο του 2021 στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και google scholar. Επίσης συλλέχθηκαν δεδομένα από άλλες ανασκοπήσεις. Επτά τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες επιλέχθηκαν. Οι δύο βασίστηκαν σε ανταγωνιστή της βιταμίνης K (VKA) και οι άλλες πέντε στα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC). Αποτελέσματα. Στο σκέλος της διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας υπήρξε σημαντική μείωση των μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων (HR:0,64, 95%CI:0,59-0,71,  $p<0,001$ ) και των ενδοκράνιων αιμορραγιών (HR:0,57, 95%CI:0,35-0,91,  $p=0,022$ ), χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα μεταξύ DAT και TAT (HR:1,11, 95%CI:0,97-1,26,  $p=0,120$ ). Επίσης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θρόμβωση του στεντ (HR:1,31, 95%CI:0,90-1,93,  $p=0,164$ ), στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR:1,22, 95%CI:1,00-1,49,  $p=0,053$ ) και στα εγκεφαλικά επεισόδια (HR:1,14, 95%CI:0,80-1,65,  $p=0,461$ ). Συμπεράσματα. Μπορούμε να πούμε ότι η διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία που περιλαμβάνει (OAC) με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (SAPT), δεν αυξάνει τον κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα ενώ έχει μειωμένο κίνδυνο για αιμορραγίες, συγκρινόμενη με την τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία (TAT), που περιλαμβάνει (OAC) με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT). Η χορήγηση της τριπλής θεραπείας συνιστάται να περιορίζεται στο ελάχιστο χρονικό διάστημα, αλλά η διάρκεια της θα πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη τον ισχαιμικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή, Τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, Στεφανιαία νόσος, Κολπική μαρμαρυγή, Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.

## Abstract

**Aim.** To date, there are two treatments for patients with coronary artery disease (CAD) and coexisting atrial fibrillation (AF), the dual antithrombotic therapy (DAT) with an oral anticoagulant (OAC) in combined with a P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor blocker and the triple antithrombotic therapy (TAT) that includes the above treatment and aspirin. In this dissertation a systematic review of the bibliography is performed to determine the best treatment strategy in terms of safety and efficacy in patients with coronary heart disease, either as acute coronary syndrome or/and PCI, or in its stable condition and atrial fibrillation.

**Methodology.** The relevant studies were systematically searched until February 2021 in the PubMed, Scopus and google scholar databases. Data were also collected from other reviews. Seven randomized controlled trials were selected. Both based on a vitamin K antagonist (VKA) and the other five based on the newer oral anticoagulants (DOACs).

**Results.** In the dual antithrombotic arm there was a significant reduction in major bleeding events (HR: 0.64, 95% CI: 0.59-0.71,  $p < 0.001$ ) and intracranial hemorrhage (HR: 0.57, 95% CI: 0.35-0.91,  $p = 0.022$ ), with no significant difference in major cardiovascular events between DAT and TAT (HR:1.11, 95%CI:0.97-1.26,  $p = 0.120$ ). There was also no statistically significant difference in stent thrombosis (HR: 1.31, 95% CI: 0.90-1.93,  $p=0.164$ ), in myocardial infarction (HR:1.22, 95% CI: 1.00-1.49,  $p = 0.053$ ) and in strokes (HR: 1.14, 95% CI: 0.80-1.65,  $p = 0.461$ ).

**Conclusions.** We can say that dual antithrombotic therapy (OAC) with single antiplatelet therapy (SAPT) does not increase the risk of major cardiovascular events and has a lower risk of bleeding compared to triple antithrombotic therapy (TAT), which includes (OAC) with dual antiplatelet therapy (DAPT). The administration of triple therapy is recommended to be limited to a minimum, but its duration should be individualized taking into account the ischemic and bleeding risk.

**Key words:** Dual antithrombotic therapy, Triple antithrombotic therapy, Coronary heart disease, Atrial fibrillation, Percutaneous coronary intervention.

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	8
1.1 Η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή ως συνυπάρχουσες νόσοι...	8
1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το ερώτημα.....	11

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης.....	12
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	12
2.2 Στρατηγική αναζήτησης.....	13
2.3 Εξαγωγή δεδομένων.....	15
2.4 Ορισμοί .....	16

#### Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών.....	17
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	29

#### Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....

37
----

#### Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....

45
----

#### Σύνοψη Διατριβής.....

45
----

#### Βιβλιογραφία.....

47
----

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Η στεφανιαία νόσος είναι η πιο κοινή καρδιαγγειακή νόσος.<sup>1</sup> Σε ασθενείς με ή χωρίς καρδιακή νόσο η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία και λόγω παρόμοιων παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, γενετικοί,<sup>2</sup> συνυπάρχει με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, περιπλέκοντας το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΜΙ) σε ποσοστό 6-21%.<sup>3</sup> Η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή είναι δύο νοσολογικές οντότητες με μεγάλο επιπολασμό. Περίπου το 20% - 30% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή έχουν επίσης ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο και 5% - 10% των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) έχουν κολπική μαρμαρυγή. Απαιτείται τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, δηλ. διπλή από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική, με στόχο την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>4</sup> Το όφελος όμως της ισχυρής αντιθρομβωτικής θεραπείας είναι σε βάρος του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου.<sup>5</sup> Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονη ερευνητική δραστηριότητα πάνω στο συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών και αναστολέων της βιταμίνης K (VKA) ή άμεσων δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (DOAC). Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η μείωση της έντασης της αντιθρομβωτικής αγωγής, έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με μικρότερο όμως αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>6,7,8,9,10,11</sup> Μετά από το πρώτο έτος από την PCI, μόνη της η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, χωρίς τη συγχρόνηση οποιουδήποτε αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα, έχει ιδιαίτερα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας-αποτελεσματικότητας.<sup>12</sup>

#### 1.1 Η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή ως συνυπάρχουσες νόσοι.

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία θανάτου και σοβαρής αναπηρίας στις ανεπτυγμένες χώρες.<sup>13</sup> Η στεφανιαία νόσος είναι μια παθολογική διαδικασία που μπορεί να έχει μεγάλες σταθερές περιόδους αλλά ανά πάσα στιγμή μπορεί να γίνει ασταθής λόγω ενός οξέος αθηροθρομβωτικού συμβάντος. Ακόμη και σε φαινομενικά σιωπηλές περιόδους η ασθένεια παραμένει σοβαρή λόγω της χρονιότητας και του προοδευτικά εξελισσόμενου χαρακτήρα της. Οι κλινικές εκδηλώσεις της κατηγοριοποιούνται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ACS) και στα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (CCS).<sup>14</sup> Ο όρος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αντιπροσωπεύει ένα παθοφυσιολογικό και κλινικό φάσμα που καταλήγει σε οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία. Οφείλεται συνήθως σε ρήξη αθηρωματικής πλάκας ή



διάβρωση σε συνδυασμό με ενδοστεφανιαία θρόμβωση και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδιακής νέκρωσης και αιφνίδιου θανάτου. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο περιλαμβάνει το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI/ACS). Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής, με την κολπική μαρμαρυγή να εμφανίζεται στο 6% έως 21% των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ένας στους δέκα ασθενείς που παρουσιάζονται με έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει εμφανίσει επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής στο παρελθόν. Επιπλέον, ένα στα τέσσερα άτομα χωρίς προηγούμενη κολπική μαρμαρυγή θα αναπτύξει κολπική μαρμαρυγή μαζί ή μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>3</sup>

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου η κολπική μαρμαρυγή είναι ένας καθιερωμένος δείκτης κακής βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης πρόγνωσης<sup>15,16</sup> Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή, έχουν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας<sup>17</sup> Μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα δεδομένα βάσει πληθυσμού δείχνουν ότι το ήμισυ των πρώτων τεκμηριωμένων περιπτώσεων κολπικής μαρμαρυγής αναπτύσσονται τον πρώτο μήνα μετά το επεισόδιο.<sup>18</sup> Ο κίνδυνος που προκαλείται από την κολπική μαρμαρυγή ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο, με μια διπλάσια αύξηση του κινδύνου θανάτου που συμβαίνει 30 ημέρες μετά το συμβάν του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή.<sup>19,20</sup> Μεταξύ των ασθενών με στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε επαναγγείωση με επικαλυμμένα με φαρμακευτική ουσία στεντς (DES) η κολπική μαρμαρυγή ενέχει αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και ενδοκρανιακής αιμορραγίας.<sup>21</sup> Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, παρατηρήθηκε ότι η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής είναι μια κοινή και θανατηφόρα επιπλοκή. Η κολπική μαρμαρυγή συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου και επανεισόδου στο νοσοκομείο εντός 30 ημερών. Επιπλέον, υπήρχε μεγαλύτερος από 2 φορές κίνδυνος οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και κολπική μαρμαρυγή.<sup>22</sup> Αυτά τα αποτελέσματα συνάδουν με εκείνα της μελέτης GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) όπου παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με νέα εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής είχαν 3 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη νοσηλεία για ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέπτυξαν κολπική μαρμαρυγή.<sup>23</sup> Μετά από οξύ

έμφραγμα του μυοκαρδίου οι ασθενείς με νέο επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής είχαν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες να χρειαστούν νοσοκομειακή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και περισσότερο από 3 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρδιογενές σοκ.<sup>22</sup> Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με συστηματικές εκδηλώσεις φλεγμονής που θα μπορούσαν να προωθήσουν μια προθρομβωτική κατάσταση και τελικά να οδηγήσουν σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>24</sup> Η συστηματική φλεγμονή μπορεί να εξαρτάται από την κολπική μαρμαρυγή καθ' εαυτή ή από την ταυτόχρονη παρουσία των κλασικών αθηροσκληρωτικών παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι συνήθως συνδέονται με την κολπική μαρμαρυγή.<sup>25</sup> Η κολπική μαρμαρυγή είναι παγκοσμίως η συχνότερη καρδιακή αρρυθμία σε ενήλικες με επιπολασμό 2%-4% και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αυξάνεται με την ηλικία από 0,14% σε ηλικίες κάτω των 50 ετών, 4% σε ασθενείς μεταξύ 60 και 70 ετών, σε 14% σε πληθυσμό άνω των 80 ετών.<sup>4</sup> Για τη διάγνωση της απαιτείται ηλεκτροκαρδιογραφική τεκμηρίωση στην οποία να καταγράφεται επεισόδιο διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων. Σημαντικούς παράγοντες κινδύνου αποτελούν η αύξηση της ηλικίας, η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, η παχυσαρκία, η χρόνια νεφρική νόσος, η αποφρακτική άπνοια του ύπνου. Οι τύποι της κολπικής μαρμαρυγής είναι η πρωτοδιαγνωσθείσα, η παροξυσμική (η κολπική μαρμαρυγή που τερματίζεται αυτόματα ή με παρέμβαση εντός 7 ημερών από την έναρξη της), η εμμένουσα (η κολπική μαρμαρυγή που διατηρείται πέρα από τις 7 μέρες ή ανατάχθηκε φαρμακευτικά ή ηλεκτρικά μετά από 7 μέρες), η μακροχρόνια εμμένουσα, (διάρκεια >12 μήνες όταν αποφασίστηκε μια στρατηγική ελέγχου του ρυθμού) και η μόνιμη (αυτή που γίνεται αποδεκτή από το γιατρό και τον ασθενή και δεν πραγματοποιείται περαιτέρω προσπάθεια αποκατάστασης/διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού). Η εξέλιξη από παροξυσμική σε μη παροξυσμική σχετίζεται συχνά με την πρόοδο της κολπικής δομικής αναδιαμόρφωσης ή την επιδείνωση της μυοκαρδιοπάθειας του κόλπου. Όσον αφορά τα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα δεν είναι σαφές αν η εξέλιξη της κολπικής μαρμαρυγής είναι καθοριστικός παράγοντας ή αποτελεί δείκτη μιας υποκείμενης προοδευτικής νόσου.<sup>26</sup> Η απόφαση για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνεται αφού εκτιμηθεί ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με τη βαθμολογία CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια 1, υπέρταση 1, ηλικία>75 ετών 2, σακχαρώδης διαβήτης 1, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 2, αγγειακή νόσος 1, ηλικία 65-74 ετών 1, γυναικείο φύλο 1). Άνδρες με βαθμολογία μεγαλύτερη ή ίση από 1 και γυναίκες με βαθμολογία

μεγαλύτερη ή ίση από 2 θα ωφεληθούν από την αντιπηκτική αγωγή.<sup>4</sup> Τα νεότερα αντιπηκτικά πρέπει να προτιμώνται έναντι των αναστολέων της βιταμίνης Κ.<sup>27,28,29,30</sup> Τα πλεονεκτήματα τους είναι ότι έχουν προβλέψιμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα, δεν χρειάζεται να παρακολουθείται η πήξη, έχουν πολύ λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τροφές και φάρμακα και καλύτερο προφίλ ασφάλειας με λιγότερες ενδοκρανιακές αιμορραγίες έναντι των VKA.<sup>31</sup> Η ενδοκρανιακή αιμορραγία δεν είναι συχνή. Αποτελεί όμως δραματική επιπλοκή της αντιπηκτικής θεραπείας, με κακή πρόγνωση και υψηλή θνησιμότητα.<sup>32</sup> Ο αιμορραγικός κίνδυνος εκτιμάται με τη βαθμολογία HASBLED (υπέρταση 1, μη φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία 1 ή 2, εγκεφαλικό επεισόδιο 1, προδιάθεση ή ιστορικό αιμορραγίας 1, ασταθές INR (Διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία) 1, ηλικία >65 1, φάρμακα ή αλκοόλ 1 ή 2).<sup>33</sup>

## 1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα

Η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή αποτελεί ένα από τα σημαντικά προβλήματα της σύγχρονης καρδιολογίας. Για να δοθεί απάντηση στο ερώτημα αυτό πέρα από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που περιέλαβαν στο αντιθρομβωτικό σχήμα τόσο ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όσο και τα τέσσερα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και που έχουν συμπεριληφθεί στην παρούσα ανασκόπηση<sup>6,7,8,9,10,11,12</sup> έχει πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια και ένας σημαντικός αριθμός συστηματικών ανασκοπήσεων όπου πραγματοποιήθηκαν και μεταanalύσεις των δεδομένων των μελετών αυξάνοντας την στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων τους που αφορούν το θέμα της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των διαφόρων αντιθρομβωτικών στρατηγικών.<sup>34,35,36,37,38,39,40,41</sup>

### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

#### 2.1 Στόχος ανασκόπησης

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 2010 και μετά, σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (είτε ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή/και PCI, είτε στη σταθερή της μορφή) και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή ώστε να προσδιοριστεί η βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική. Συγκεκριμένα, οι επιμέρους στόχοι που τέθηκαν είναι:

- Ποιες είναι οι αντιθρομβωτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται.
- Ποια από αυτές είναι πιο ασφαλής και αποτελεσματική.

#### 2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές PICO. Ο μελετώμενος πληθυσμός (population) αφορά ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή. Η παρέμβαση (intervention) είναι η χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής. Η σύγκριση (comparison) θα γίνει ανάμεσα στις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Το αναμενόμενο αποτέλεσμα (outcome) είναι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής θεραπείας.

Πίνακας 1: Τα κριτήρια PICO.

<b>Population</b>	Ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή
<b>Intervention</b>	Χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής
<b>Comparison</b>	Διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις
<b>Outcome</b>	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αντιθρομβωτικής θεραπείας

Για να συμπεριληφθεί μια μελέτη στην ανασκόπηση έπρεπε α) να έχουν στεφανιαία νόσο όλοι οι ασθενείς με τη μορφή του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή/και να έχουν υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ή να έχουν διαγνωσμένη σταθερή

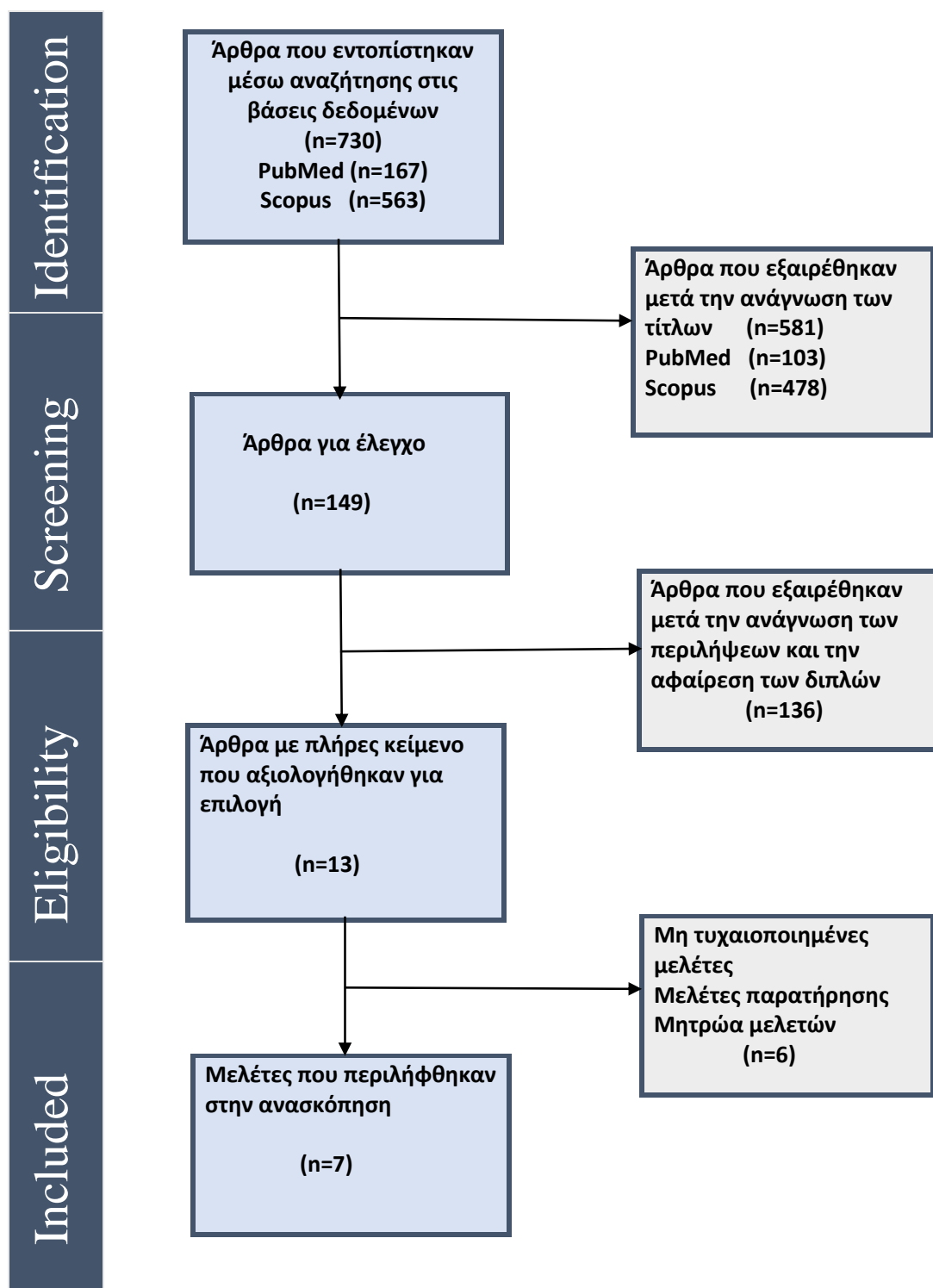
στεφανιαία νόσο που δεν χρήζει άμεσης επεμβατικής αντιμετώπισης, β) η ένδειξη της χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής να είναι η κολπική μαρμαρυγή, γ) η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή να συμπεριλαμβάνει ένα αντιπηκτικό από το στόμα (VKA ή DOAC) και ένα αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα που έπρεπε να είναι αναστολέας των υποδοχέων P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> ή ασπιρίνη, και η τριπλή (VKA ή DOAC) συν P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> συν ασπιρίνη. δ) να είναι ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη και να συγκρίνει δύο σκέλη θεραπείας, τριπλή έναντι διπλής, ή διπλής έναντι μόνο αντιπηκτικού και η παρακολούθηση να είναι μεγαλύτερη από τους τρεις μήνες, ε) να αναφέρονται αποτελέσματα ασφάλειας που αφορούν την εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων και αποτελεσματικότητας που αφορούν τις ισχαιμικές επιπλοκές.

### 2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων του PubMed, Scopus και google scholar. Η αναζήτηση περιορίστηκε στην αγγλική γλώσσα και για τη χρονική περίοδο από το 2010 έως τον Φεβρουάριο του 2021, για να εντοπιστούν πρωτότυπες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs), στις οποίες υπήρχε σύγκριση αποτελεσμάτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα αμφότερες τις θεραπείες με αντιπηκτικό από το στόμα λόγω κολπικής μαρμαρυγής και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και/ή PCI ή χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο. Επίσης αναζητήθηκαν άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις και εξετάστηκαν οι αναφορές τους για σχετικές μελέτες. Η αναζήτηση έγινε χρησιμοποιώντας τους boolean operators (τελεστές) “and” και “or” με τον ακόλουθο αλγόριθμο

**("Antithrombotic therapy" or "triple therapy" or "dual therapy") and  
("coronary heart disease" or "coronary artery disease" or "PCI") and  
("atrial fibrillation" or "AF")**

Από τα 730 άρθρα που ανευρέθηκαν συνολικά, μετά την ανάγνωση των τίτλων εξαιρέθηκαν 581, (103 στο PubMed και 478 στο Scopus). Από τα 149 που επιλέχθηκαν μετά την ανάγνωση των περιλήψεων, αφαιρέθηκαν 136 που δεν είχαν άμεση σχέση με την αναζήτηση καθώς και όσα εμφανίστηκαν περισσότερες από μία φορές. Εξετάστηκαν για επιλογή 13 και τελικά μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου, συμπεριλήφθηκαν 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στην ανασκόπηση.



Διάγραμμα ροής (Τεχνική PRISMA). Η στρατηγική αναζήτησης που ακολουθήθηκε για την επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

## 2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Για τις μελέτες που πληρούσαν τα προαναφερόμενα κριτήρια επιλογής έγινε εξαγωγή των παρακάτω δεδομένων από τις κύριες δημοσιεύσεις και τα συμπληρωματικά παραρτήματα: Έτη που πραγματοποιήθηκε η μελέτη, αριθμός ασθενών, μέσος όρος ηλικίας, χρόνος έως την τυχαιοποίηση, μέση διάρκεια παρακολούθησης, τύπος αντιπηκτικού, τύπος αναστολέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, διάρκεια τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, μέσο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, μέσο HASBLEB, τύπος ασθενών (ποσοστό με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, κολπική μαρμαρυγή), σύσταση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, σύσταση τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, αποτελέσματα ασφάλειας (μείζων αιμορραγία και κλινικά σχετική μη σημαντική αιμορραγία όπως ορίζεται από την ISTH, σοβαρή αιμορραγία σύμφωνα με τον ορισμό TIMI, ενδοκρανιακή αιμορραγία) και αποτελεσματικότητας (μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως ορίζονται από την μελέτη, θρόμβωση του στεντ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο).

Ανάλυση των αποτελεσμάτων. Μετά τη σύνθεση των εξαγόμενων δεδομένων, με το “Giga Hazard Ratio Calculator” υπολογίστηκαν οι διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων ως στιγμιαίος σχετικός κίνδυνος (Hazard Ratio), με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval) και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value). Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε συγκρίνοντας τη διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία είτε με DOAC είτε με VKA έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας με οποιοδήποτε αντιπηκτικό από το στόμα, DOAC ή VKA και συμπεριέλαβε όλες τις μελέτες της ανασκόπησης (WOEST, ISAR-TRIPLE, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI), εκτός από την AFIRE που συνέκρινε μονοθεραπεία με αντιπηκτικό από το στόμα έναντι διπλής θεραπείας, σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο, μετά το 1 έτος και τα αποτελέσματα της σχολιάζονται ξεχωριστά. Για να ελεγχθούν τα αποτελέσματα για συνέπεια διεξήχθη μια συμπληρωματική ανάλυση με τις τέσσερις μελέτες (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI), που συνέκρινε την DAT μόνο με DOAC σε σχέση με την TAT μόνο με VKA. Δεν συμπεριλήφθηκαν οι δύο πρώτες μελέτες (WOEST και ISAR-TRIPLE) στις οποίες το χορηγούμενο από του στόματος αντιπηκτικό στο σκέλος της διπλής ήταν VKA.

## 2.5 Ορισμοί

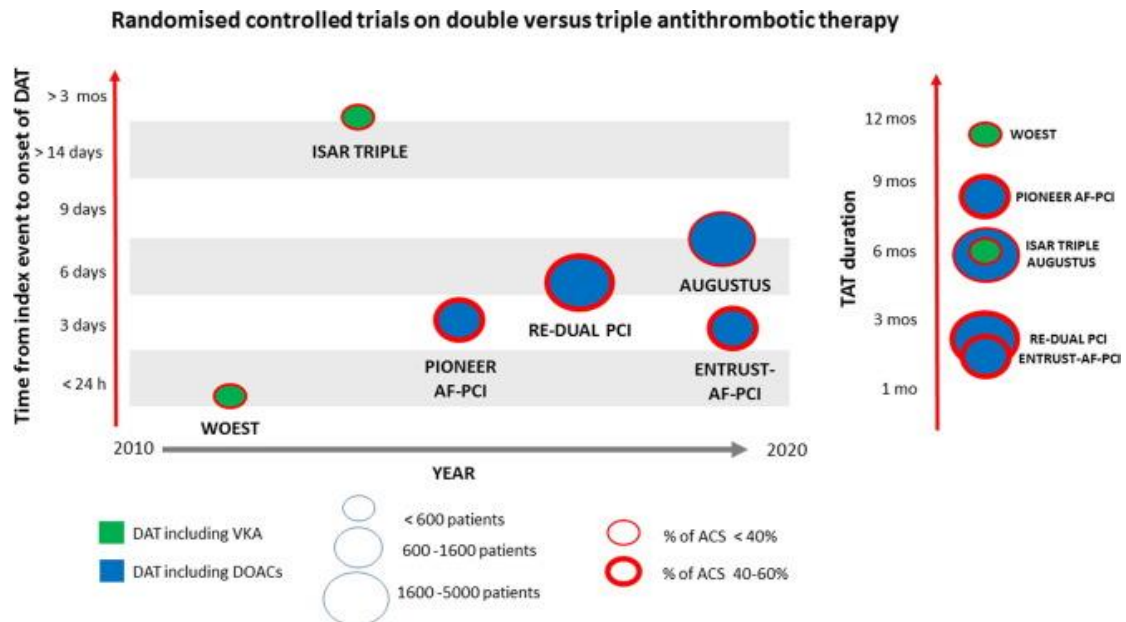
Μείζων αιμορραγία ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis-Διεθνής Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης) ορίζεται η θανατηφόρα αιμορραγία ή / και συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο, όπως ενδοκρανιακή, ενδοκολπική, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος ή / και αιμορραγία που προκαλεί πτώση στο επίπεδο της αιμοσφαιρίνης 2gr/dl ή περισσότερο, ή που οδηγεί σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων πλήρους αίματος ή ερυθρών αιμοσφαιρίων.<sup>42</sup> Κλινικά σχετική μη σημαντική αιμορραγία (CRNMB - clinically relevant non-major bleeding) ορίζεται ως οποιαδήποτε σημείο ή σύμπτωμα αιμορραγίας που δεν είναι σημαντική και πληροί ένα από τα παρακάτω: απαιτεί νοσηλεία ή αυξημένη φροντίδα, χρειάζεται μια πρόσωπο με πρόσωπο αξιολόγηση, απαιτείται ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση από επαγγελματία υγείας.<sup>43</sup> Μείζων αιμορραγία TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ορίζεται ως οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία (εκτός από μικρές αιμορραγίες <10 χιλιοστά που απεικονίζονται μόνο στην μαγνητική τομογραφία), κλινικά εμφανή σημεία αιμορραγίας που σχετίζονται με μείωση της αιμοσφαιρίνης  $\geq 5$  g/dl, θανατηφόρα αιμορραγία.<sup>44</sup> Η θρόμβωση του στεντ (ST-stent thrombosis) ταξινομείται σε οξεία (acute) που συμβαίνει μέσα στις πρώτες 24 ώρες, υποξεία (subacute) μέσα στον πρώτο μήνα, όψιμη (late) μετά τις πρώτες 30 μέρες έως 1 έτος και πολύ όψιμη (very late) μετά το 1 έτος. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες θρόμβωσης που περιλαμβάνουν τη σαφή (definite) θρόμβωση του στεντ, την πιθανή (probable) και την θρόμβωση που είναι δυνατόν (possible) να συμβαίνει.<sup>45</sup> Ο υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος ορίζεται από την παρουσία ενός ή περισσότερων από τα παρακάτω: σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου, συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου με περιφερειακή αρτηριακή νόσο (PAD), ηλικία <45 ετών, χρόνια νεφρική νόσος, τοποθέτηση τουλάχιστον 3 στεντς, θεραπεία σε τουλάχιστον 3 βλάβες, συνολικό μήκος στεντ >60 χιλιοστά, ιστορικό σύνθετης επαναγγείωσης (στέλεχος αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, διχασμοί αγγείων, χρόνιες ολικές αποφράξεις), ιστορικό θρόμβωσης στεντ υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.<sup>46</sup>



## **Κεφάλαιο 3   Αποτελέσματα**

### **3.1 Επιλογή μελετών**

Για να προσδιορισθεί η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή στο θέμα της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας, όταν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσος (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, προηγούμενη PCI ή σταθερή στεφανιαία νόσος), πραγματοποιήθηκαν την τελευταία δεκαετία επτά μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. WOEST,<sup>6</sup> ISAR-TRIPLE,<sup>7</sup> PIONEER AF-PCI,<sup>8</sup> RE-DUAL PCI,<sup>9</sup> AUGUSTUS,<sup>10</sup> ENTRUST AF-PCI,<sup>11</sup> AFIRE.<sup>12</sup> Οι έξι πρώτες εξετάζουν αν η διπλή (DAT) είναι ανώτερη από την τριπλή (TAT) στο θέμα των αιμορραγικών και των ισχαιμικών συμβάντων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και ταυτόχρονη κολπική μαρμαρυγή. Η έβδομη προσπαθεί να απαντήσει στο ερώτημα αν η μονοθεραπεία με αντιπηκτικό από το στόμα είναι ανώτερη από την διπλή (DAT) μετά το πρώτο έτος σε ασθενείς με PCI , με ή χωρίς τοποθέτηση στεντ ή σταθερή στεφανιαία νόσο με στένωση >50%. Όλες αφορούν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εκτός από τις δύο πρώτες που η ένδειξη χορήγησης αντιπηκτικού ήταν η κολπική μαρμαρυγή σε ποσοστό 69% (WOEST) και 84% (ISAR-TRIPLE). Στις δύο πρώτες το χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό είναι η βαρφαρίνη, ενώ οι υπόλοιπες μελετούν τα άμεσα δρώντα από το στόμα αντιπηκτικά (DOACs). Η ISAR-TRIPLE πρέπει να σημειωθεί ότι είχε ένα ελαφρώς διαφορετικό σχεδιασμό σύμφωνα με τον οποίο οι ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν τριπλή θεραπεία και μετά τις 6 εβδομάδες η ομάδα DAT έλαβε VKA και ασπιρίνη. Από τις μελέτες με DOACs η RE-DUAL PCI και η ENTRUST AF-PCI συνέκριναν δύο διαφορετικές στρατηγικές, η PIONEER AF-PCI έκανε σύγκριση μεταξύ τριών και στην AUGUSTUS συγκρίθηκαν τέσσερα διαφορετικά σχήματα. Πλήρης δόση DOAC χρησιμοποιήθηκε στη RE-DUAL PCI στην AUGUSTUS και στην ENTRUST AF-PCI. Σε όλες χρησιμοποιήθηκε κλοπιδογρέλη στην τριπλή αγωγή και η διάρκεια της ήταν από ένα έως δώδεκα μήνες.



Εικόνα 1. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ταξινομημένες ανά χρόνο από το συμβάν έως την έναρξη της διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας (DAT) στον αριστερό άξονα y, το έτος δημοσίευσης στον άξονα x και τον αριθμό των ασθενών, το αντιπηκτικό που χρησιμοποιήθηκε και την κλινική παρουσίαση που υποδεικνύεται από το μέγεθος, το χρώμα του μπαλονιού και το πάχος περιγράμματος. Διάρκεια τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας (TAT) στο δεξί πλαίσιο.<sup>47</sup>

Η μελέτη **WOEST (What is the Optimal antiplatElet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing)** ήταν μια διεθνής πολυκεντρική τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που σχεδιάστηκε να αξιολογήσει την τριπλή θεραπεία (αντιπηκτικό από το στόμα-κλοπιδογρέλη-ασπιρίνη) σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία στένωση > 70% στην αγγειογραφία, που υποβάλλονται σε PCI και έχουν ένδειξη χορήγησης αντιπηκτικού τουλάχιστον για ένα έτος μετά τη μελέτη, έναντι του συνδυασμού (κλοπιδογρέλης και αντιπηκτικού). Συμμετείχαν 573 ασθενείς ηλικίας 18-80 ετών οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή από το Νοέμβριο του 2008 έως τον Νοέμβριο του 2011. Τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ανταγωνιστή της βιταμίνης K συν κλοπιδογρέλη (n=284 ομάδα της διπλής) ή VKA συν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη (n=289 ομάδα της τριπλής θεραπείας). Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία χορηγήθηκε για ένα μήνα έως ένα έτος κατά τη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού σ' αυτούς που τοποθετήθηκε στεντ γυμνού μετάλλου (BMS) για σταθερή στεφανιαία νόσο. Σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή DES η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε για τουλάχιστον ένα έτος. Η μηριαία προσπέλαση υπερίσχυσε σε ποσοστό 74% και DES τοποθετήθηκαν στο 74% των ασθενών. Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είχε το 27% των ασθενών. Πρωτεύον τελικό

σημείο ήταν ο συνδυασμός μείζονος και σχετικά μη σημαντικής αιμορραγίας έως τον πρώτο μήνα και στο ένα έτος. Επίσης εκτιμήθηκε ένα σύνθετο δευτερεύον τελικό σημείο που ήταν θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, επαναγγείωση θρόμβωση του στεντ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει αν η κλοπιδογρέλη από μόνη της ήταν καλύτερη από την κλοπιδογρέλη και την ασπιρίνη στην πρόληψη της αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI και έχουν ένδειξη μακροχρόνιας χορήγησης αντιπηκτικών από το στόμα

**Αποτελέσματα.** Στην παρακολούθηση ενός έτους η ομάδα της διπλής βρέθηκε να έχει σημαντική μείωση στις αιμορραγίες. Εμφανίστηκε οποιαδήποτε αιμορραγία σε ποσοστό 19,4% ενώ στην ομάδα της τριπλής 44,4%.  $HR=0,36$ , 95%CI (διάστημα εμπιστοσύνης):0,26-0,50. Οι ενδοκράνιες αιμορραγίες ήταν ίδιες (1,1%), αλλά σε άλλες περιοχές κάθε είδους αιμορραγίες ήταν λιγότερες στην ομάδα της διπλής. Τα συνδυασμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία ασφάλειας (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, επαναγγείωση, θρόμβωση του στεντ) αναφέρθηκαν στο 11,1% στην ομάδα της διπλής και στο 17,6% στην ομάδα της τριπλής ( $HR=0,56$ , 95%CI:0,35-0,91,  $p=0,025$ ). Σημαντικά μικρότερος ήταν και ο κίνδυνος στους θανάτους ( $HR=0,39$ , 95%CI:0,16-0,93,  $p=0,027$ ) χωρίς όμως σημαντική μείωση των εμφραγμάτων και των θρομβώσεων των στεντ. Στην μελέτη WOEST φάνηκε ότι όταν χορηγείται διπλή αγωγή με αντιπηκτικό από το στόμα και κλοπιδογρέλη έχουμε σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες στο ένα έτος σε σχέση με την τριπλή αγωγή, αντιπηκτικό συν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη. Σημαντικό όμως εύρημα ήταν ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά συμβάντα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν και δεν έλαβαν ασπιρίνη.<sup>6</sup>

Η μελέτη **ISAR-TRIPLE (Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation)** σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει αν η μείωση στη διάρκεια χορήγησης κλοπιδογρέλης από 6 μήνες σε 6 εβδομάδες σε ασθενείς που τοποθετήθηκε DES και λάμβαναν συγχρόνως OAC και ασπιρίνη είχε ανώτερα αποτελέσματα. Από το Σεπτέμβριο του 2008 έως το Δεκέμβριο του 2013, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε δύο ομάδες 614 ασθενείς που είχαν ένδειξη να λάβουν OAC για 12 μήνες τουλάχιστον και τοποθετήθηκε DES για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στηθάγχη. Χορηγήθηκε στην πρώτη ( $n=307$ ) TAT για 6 μήνες (VKA συν ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) και στη δεύτερη ( $n=307$ ) TAT για 6 εβδομάδες, έγινε διακοπή της κλοπιδογρέλης και συνεχίστηκε η αγωγή με

DAT (VKA συν ασπιρίνη).. Κολπική μαρμαρυγή ως ένδειξη χορήγησης OAC είχε το 84% των ασθενών, σταθερή στηθάγχη είχαν τα δύο τρίτα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είχε ποσοστό 32% και DES τοποθετήθηκε στο 99% των ασθενών. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 9 μήνες. Στη μελέτη αυτή ως κύριο τελικό σημείο επιλέχθηκε το καθαρό κλινικό αποτέλεσμα που καθορίζεται τόσο από τα ισχαιμικά όσο και τα αιμορραγικά συμβάντα. Είναι η μοναδική μελέτη που στο πρωτεύων τελικό σημείο περιλαμβάνει αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και αφαιρεί από το τριπλό σχήμα την κλοπιδογρέλη αντί την ασπιρίνη.

Αποτελέσματα. Κατά την διάρκεια παρακολούθησης το κύριο σύνθετο τελικό σημείο, (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση του στεντ, εγκεφαλικό επεισόδιο, σοβαρή αιμορραγία) εμφανίστηκε σε παρόμοιο ποσοστό και στις δύο ομάδες. Στην ομάδα των 6 εβδομάδων 9,8% και 8,8% στην ομάδα των 6 μηνών (HR=1,14, 95%CI:0,68-1,91, p=0,63). Στην κύρια αιμορραγία TIMI δεν υπήρχε διαφορά στις δύο ομάδες 5,3% έναντι 4% (HR:1,35, 95%CI:0,64-2,84, p=0,44) και οι ενδοκράνιες αιμορραγίες ήταν παρόμοιες 1,8% και 1,6% αντίστοιχα. Το δευτερεύον τελικό σημείο που ήταν το συνδυασμένο τελικό ισχαιμικό σημείο καρδιακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, θρόμβωσης του στεντ, εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάστηκε στο 4,0% στην ομάδα των 6 εβδομάδων και 4,3% στην ομάδα των 6 μηνών (HR:0,93, 95%CI:0,43-2,05, p=0,87). Στη θεραπεία διάρκειας 6 εβδομάδων έναντι 6 μηνών με κλοπιδογρέλη, το σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, θρόμβωσης του στεντ, εγκεφαλικού επεισοδίου ή TIMI μείζονος αιμορραγίας, στις 6 εβδομάδες δεν ήταν ανώτερο από τους 6 μήνες της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη συν ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη.<sup>7</sup>

Στην **PIONEER AF-PCI (Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI)** από τον Μάιο του 2013 έως τον Ιούλιο του 2015, τυχαιοποιήθηκαν 2124 ασθενείς, άντρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών με παροξυσμική, εμμένουσα ή μόνιμη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που είχαν υποβληθεί σε PCI με τοποθέτηση στεντ σε τρεις ομάδες με αναλογία 1:1:1. Στην ομάδα 1 χορηγήθηκε χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 15mg μια φορά την ημέρα (10mg αν είχε κάθαρση κρεατινίνης 30-50ml/λεπτό) συν κλοπιδογρέλη 75 mg μία φορά την ημέρα για 12 μήνες. Σε ποσοστό μικρότερο του 15% χορηγήθηκε τικαγρελόρη 90mg δύο φορές την ημέρα ή πρασουγρέλη 10mg μία φορά την ημέρα. Στην ομάδα 2 χορηγήθηκε πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 2,5mg δύο φορές την ημέρα συν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) με ασπιρίνη 75-100mg/ημέρα

και κλοπιδογρέλη 75mg/ημέρα ή (τικαγρελόρη 90mg δύο φορές την ημέρα ή πρασουγρέλη 10mg/ημέρα σε ποσοστό <15%), για 1, 6, 12 μήνες. Η ομάδα 3 έλαβε βαρφαρίνη (ανταγωνιστή της βιταμίνης K) μια φορά την ημέρα με στόχο INR (2,0 έως 3,0) και DAPT με χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-100mg) και κλοπιδογρέλη 75mg μια φορά την ημέρα ή (τικαγρελόρη 90mg δύο φορές ημερησίως ή πρασουγρέλη 10mg/ημέρα σε ποσοστό <15%) για 1, 6, 12 μήνες. Μετά τον 1 ή τον 6 μήνα η θεραπεία συνεχίστηκε με βαρφαρίνη (INR 2,0 έως 3,0) συν ασπιρίνη 75-100mg έως του 12 μήνες. Σε ποσοστό 66% χρησιμοποιήθηκαν DES και 40% είχαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το πρωταρχικό τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η κλινικά σημαντική αιμορραγία. Δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), (έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση στεντ, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια).

Αποτελέσματα. Στους 12 μήνες παρακολούθησης κλινικά σημαντική αιμορραγία είχε το 16,8% στην ομάδα 1, το 18,0% στην ομάδα 2 και το 26% στην ομάδα 3. (HR ομάδας 1 έναντι ομάδας 3, 0,59, 95%CI:0,47-0,76,  $p<0,001$ ) και (HR ομάδας 2 έναντι ομάδας 3, 0,63, 95%CI:0,50-0,80,  $p<0,001$ ). Και οι δύο ομάδες με ριβαροξαμπάνη είχαν σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες απ' ό,τι η ομάδα που έλαβε VKA. Το πρωτογενές αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο που αναφέρθηκε στη μελέτη συμπεριλήφθηκε ως ενδοκρανιακή αιμορραγία και εμφανίστηκε στο 0,3% στην ομάδα 1 και 0,6% στην ομάδα 3. (HR=0,50, 95%CI:0,09-2,73). Ένα σημαντικό ανεπιθύμητο συμβάν (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) εμφανίστηκε στην ομάδα 1 σε ποσοστό 6,5%, στην ομάδα 2 5,6% και στην ομάδα 3 6,0% ( $P> 0,05$  και για τις δύο συγκρίσεις). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων, όπως επίσης και το ποσοστό θρόμβωσης του στεντ ήταν σε παρόμοιο ποσοστό. Πρέπει να επισημανθεί όμως ότι κανένα από τα σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν δεν περιέλαβε την εγκεκριμένη δόση ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή, που είναι 20mg για κάθαρση κρεατινίνης >50ml/λεπτό.<sup>8</sup>

Στη **RE-DUAL PCI (Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation)** συμμετείχαν από τον Ιούλιο του 2014 έως τον Οκτώβριο του 2016 συνολικά 2725 άνδρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, παροξυσμική, εμμένουσα ή μόνιμη, που είχαν υποβληθεί με επιτυχία σε PCI με τοποθέτηση στεντ (BMS ή DES) λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή σταθερής στεφανιαίας νόσου, μέσα στις προηγούμενες 120

ώρες, ανεξάρτητα αν είχαν λάβει αντιπηκτική από του στόματος αγωγή πριν την PCI. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με βιοπροσθετικές ή μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή με κάθαρση κρεατινίνης  $<30\text{ml/min}$ . Οι επιλέξιμοι για τη μελέτη ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία από τις τρεις θεραπείες. 1)διπλή θεραπεία με νταμπιγκατράνη  $110\text{mg}$  δύο φορές την ημέρα συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη, 2)διπλή θεραπεία με νταμπιγκατράνη  $150\text{mg}$  δύο φορές την ημέρα συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη και 3)τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη συν ασπιρίνη ( $<100\text{mg}$  ημερησίως) και ή κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη. Η ασπιρίνη διακόπηκε στους ασθενείς με BMS μετά από 1 μήνα και στους ασθενείς με DES μετά από 3 μήνες. Η διάρκεια της θεραπείας είτε με κλοπιδογρέλη  $75\text{mg}$  την ημέρα είτε με τικαγρελόρη  $90\text{mg}$  δύο φορές την ημέρα έπρεπε να είναι τουλάχιστον 12 μήνες. Στην ομάδα της βαρφαρίνης το INR κυμαινόταν μεταξύ 2,0-3,0 με μέσο ποσοστό χρόνου εντός θεραπευτικού εύρους (TTR) 64%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 70,8 έτη. Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ένδειξη για PCI είχε το 50,5% των ασθενών. DES χρησιμοποιήθηκαν σε ποσοστό 82,6%. Μόνο το 12% έλαβε τικαγρελόρη. Πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η εμφάνιση μεγάλης ή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας κατά την διάρκεια παρακολούθησης των 14 μηνών. Κύριο δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η αποτελεσματικότητα στα θρομβοεμβολικά συμβάντα (εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου), θάνατος ή μη προγραμματισμένη επαναγγείωση.

Αποτελέσματα. Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου στην ομάδα της διπλής με νταμπιγκατράνη  $110\text{mg}$  ήταν 15,4% σε σχέση με το 26,9% της τριπλής (HR:0,52, 95%CI:0,42-0,63,  $p<0,001$  για μη κατωτερότητα,  $p<0,001$  για ανωτερότητα) και 20,2% στην ομάδα των  $150\text{mg}$  σε σύγκριση με 25,7% της ομάδας της τριπλής (HR:0,72, 95%CI:0,58-0,88,  $p<0,001$  για μη κατωτερότητα). Η συνολική μείωση του σχετικού κινδύνου για αιμορραγίες ήταν 28% μεταξύ της διπλής με τη δόση των  $150\text{mg}$  σε σχέση με την τριπλή στη διάρκεια ενός έτους περίπου θεραπείας. Η απόλυτη μείωση του κινδύνου για σημαντική ISTH αιμορραγία ή κλινικά σχετική μη σημαντική αιμορραγία ήταν 11,5% στα  $110\text{mg}$  και 5,5% στα  $150\text{mg}$  συγκρινόμενη με την τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Η ενδοκρανιακή αιμορραγία ήταν σπάνια και εμφανίστηκε σε μικρότερο ποσοστό στην ομάδα διπλής θεραπείας με τα  $110\text{mg}$  από ό, τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας (0,3% έναντι 1,0%, HR:0,30, 95%CI, 0,08-1,07,  $P=0,06$ ) και επίσης σε μικρότερο ποσοστό στην ομάδα της διπλής θεραπείας με τα  $150\text{mg}$  από ό, τι στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής



θεραπείας (0,1% έναντι 1,0%, HR:0,12, 95%CI, 0,02-0,98, P=0,047). Στο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας η επίπτωση και στις δύο ομάδες της διπλής ήταν 13,7% σε σύγκριση με 13,4% στην ομάδα της τριπλής. (HR:1,04, 95%CI:0,84-1,29, p=0,005 για μη κατωτερότητα). Στα 110mg ήταν 15,2% σε σύγκριση με 13,4% στην τριπλή (HR:1,13, 95%CI:0,9-1,43, p=0,30) και στα 150mg 11,8% σε σύγκριση με 12,8% στην αντίστοιχη ομάδα της τριπλής θεραπείας (HR:0,89, 95%CI:0,67-1,19, p=0,44). Και το συνδυασμένο τελικό σημείο θρομβοεμβολών ή θανάτου ήταν παρόμοιο, 9,65% στις δύο ομάδες της διπλής έναντι 8,5% της τριπλής (HR:1,17, 95%CI:0,90-1,53, p=0,11 για μη κατωτερότητα). Η θρόμβωση όμως του στεντ, ήταν διπλάσια σ' αυτούς που έλαβαν τα 110mg και SAPT (1,5%) σε σύγκριση με (0,8%) στην ομάδα της τριπλής (p=0,15), κάτι που δεν συνέβη στα 150mg (0,9%) σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα της τριπλής (0,9%) (p=0,98). Το ίδιο έδειξε και για τα εμφράγματα που ήταν ισορροπημένα όταν η διπλή νταμπιγκατράνης με τα 150mg συγκρινόταν με την τριπλή με VKA, ενώ με τα 110mg παρατηρήθηκαν περισσότερα. Και αυτή η μελέτη έδειξε ότι η διπλή αγωγή είναι πολύ καλύτερη από την τριπλή με σημαντική μείωση της εμφάνισης των αιμορραγιών, χωρίς κατωτερότητα σε όλα τα θρομβωτικά συμβάντα.<sup>9</sup>

Στη μελέτη **AUGUSTUS (Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation)** από το Σεπτέμβριο του 2015 έως τον Απρίλιο του 2018, 4164 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών με κολπική μαρμαρυγή και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή PCI τις τελευταίες 14 μέρες, τυχαιοποιήθηκαν με σχεδιασμό 2x2 να λάβουν απιξαμπάνη 5mg δύο φορές την ημέρα έναντι ανταγωνιστή της βιταμίνης K (VKa) και σε ασπιρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου (τυφλή) για 6 μήνες. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αναστολέα των P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Ο πληθυσμός ήταν ισορροπημένος περιλαμβάνοντας ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά σε ποσοστό 23,9%, ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση σε ποσοστό 37,3% και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική αγγειοπλαστική σε ποσοστό 38,8%. Η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιήθηκε στο 92,6% των ασθενών. Η απιξαμπάνη χορηγήθηκε σε δόση 5mg δύο φορές την ημέρα ή 2,5mg δύο φορές ημερησίως αν πληρούνταν τα δύο από τα τρία παρακάτω, ηλικία>80 ετών, βάρος σώματος<60kg, τιμή κρεατινίνης ορού>1,5mg/dl. Τη χαμηλή δόση έλαβε το 10% των συμμετεχόντων. Στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με VKa η δόση ρυθμίστηκε ώστε να επιτευχθεί τιμή INR 2,0-3,0. Για να αξιολογηθεί ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας

χρησιμοποιήθηκε το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc και HAS-BLED αντίστοιχα. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η εμφάνιση μείζονος ή μη κλινικά σημαντικής αιμορραγίας όπως αυτή ορίζεται από την ISTH. Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας ήταν θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του στεντ, επείγουσα επαναγγείωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αποτελέσματα. Σημαντική ή κλινικά μη σημαντική σχετική αιμορραγία στη διάρκεια παρακολούθησης των 6 μηνών είχε το 10,5% των ασθενών που έλαβαν απιξαμπάνη σε σύγκριση με το 14,7% που έλαβε VKA (HR:0,69, 95%CI:0,58-0,81,  $p<0,001$  για μη κατωτερότητα και  $p<0,001$  για ανωτερότητα) και ο αριθμός των ασθενών που έπρεπε να θεραπευτούν με απιξαμπάνη έναντι VKA στους 6 μήνες για να αποφευχθεί μια αιμορραγία ήταν 24. Οι ενδοκράνιες αιμορραγίες ήταν 0,2% στους ασθενείς που πήραν απιξαμπάνη έναντι 0,6% αυτών που έλαβαν VKA. Όταν συγκρίθηκαν οι αντιαιμοπεταλιακές αγωγές το 16,1% που έλαβε ασπιρίνη είχε ένα αιμορραγικό συμβάν σε σχέση με το 9,0% που πήρε εικονικό φάρμακο (HR:1,89, 95%CI:1,59-2,24,  $p<0,001$ ). Αναλυτικότερα το πρωτεύον τελικό σημείο αυτών που έλαβαν διπλή με απιξαμπάνη ήταν 84/1143 (7,3%), τριπλή με απιξαμπάνη 158/1145 (13,8%), διπλή με VKA 123/1126 (10,9%), τριπλή με VKA 210/1123 (18,7%). Το ποσοστό των θανάτων ή της νοσηλείας στους 6 μήνες στην ομάδα της απιξαμπάνης ήταν 23,5% ενώ στην ομάδα του VKA 27,4% (HR:0,83, 95%CI:0,74-0,93,  $p=0,002$ ). Οι συχνότητες θανάτων ήταν παρόμοιες αλλά στην ομάδα της απιξαμπάνης υπήρχαν λιγότερες νοσηλείες. Στη σύγκριση των αντιαιμοπεταλιακών αγωγών, θάνατο ή νοσηλεία είχε το 26,2% από αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη σε σχέση με το 24,7% αυτών που πήραν εικονικό φάρμακο (HR:1,08, 95%CI:0,96-1,21). Πιο αναλυτικά θάνατο ή νοσηλεία σ' αυτούς που έλαβαν διπλή με απιξαμπάνη είχαν 254/1153 (22,0%), τριπλή με απιξαμπάνη 287/1153 (24,9%), διπλή με VKA 315/1154 (27,3%), τριπλή με VKA 317/1154 (27,5%). Όσον αφορά τις ισχαιμικές εκδηλώσεις, 6,7% στην ομάδα της απιξαμπάνης είχαν πεθάνει ή είχαν ένα ισχαιμικό συμβάν σε σύγκριση με το 7,1% αυτών που είχαν λάβει VKA. Στη σύγκριση των αντιαιμοπεταλιακών αγωγών, αυτοί που πήραν ασπιρίνη είχαν λιγότερα ισχαιμικά συμβάντα (6,5%), αλλά σε μη σημαντικό βαθμό σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (7,3%). Το ποσοστό των εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν μικρότερο σ' αυτούς που έλαβαν απιξαμπάνη (0,6%) σε σχέση μ' αυτούς που έλαβαν VKA (1,1%) (HR:0,50, 95%CI:0,26-0,97).<sup>10</sup>



Στη μελέτη **ENTRUST-AF PCI (Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, phase 3b trial)** από το Φεβρουάριο του 2017 έως τον Μάιο του 2018, επιλέχθηκαν να λάβουν μέρος 1506 ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών που είχαν υποβληθεί σε PCI για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στεφανιαία νόσο, με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή. Η τυχαιοποίηση έγινε σε δύο ομάδες με αναλογία 1:1 είτε σε εντοξαμπάνη 60mg μία φορά την ημέρα συν ένα αναστολέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> για 12 μήνες (n=751) είτε σε ανταγωνιστή της βιταμίνης K (VKA) συν αναστολέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> συν ασπιρίνη 100mg μία φορά ημερησίως για 1-12 μήνες. Μειωμένη δόση εντοξαμπάνης 30mg ημερησίως έλαβαν όσοι ασθενείς είχαν ένα από τα παρακάτω: κάθαρση κρεατινίνης 15-50ml/λεπτό, σωματικό βάρος μικρότερο από 60 κιλά ή ταυτόχρονη χρήση συγκεκριμένων αναστολέων P-γλυκοπρωτεΐνης. Σ' αυτούς που έλαβαν VKAs χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη 75mg/ημέρα ή πρασουγρέλη 5-10mg/ημέρα ή τικαγρελόρη 90mg δύο φορές την ημέρα για 1-12 μήνες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 70 έτη. Μέση βαθμολογία CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=4 και μέση βαθμολογία HAS-BLEB=3. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 364 μέρες. Πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η εμφάνιση μείζονος ή κλινικά σχετικής μη σημαντικής αιμορραγίας. Κύριο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο καρδιαγγειακός θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του στεντ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματικές εμβολές.

**Αποτελέσματα.** Το πρωτεύον αποτέλεσμα αιμορραγικών συμβάντων εμφανίστηκε σε ποσοστό 17% στο σχήμα της εντοξαμπάνης και 20% με το σχήμα VKA (HR:0,83, 95%CI:0,65-1,05, p=0,001 για μη κατωτερότητα). Ενδοκράνιες αιμορραγίες εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,5% στο σχήμα της εντοξαμπάνης έναντι 1,2% στο σχήμα του VKA. Στους 12 μήνες το κύριο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας στην ομάδα της εντοξαμπάνης ήταν 7% έναντι 6% στην ομάδα του VKA.(HR:1,06, 95%CI:0,71-1,69). Η μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός εντοξαμπάνης 60mg/ημέρα συν αναστολέα των P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> δεν είναι κατώτερος από το τριπλό σχήμα VKA συν P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> συν ασπιρίνη στην εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων χωρίς σημαντική διαφορά στις ισχαιμικές εκδηλώσεις. Είναι η μόνη μελέτη που δεν ανέδειξε ανωτερότητα στην ασφάλεια της DAT έναντι της TAT βραχείας διάρκειας και έδειξε μία τάση κυρίως τις πρώτες εβδομάδες για αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και θρόμβωσης του στεντ.<sup>11</sup>

Η μελέτη **AFIRE (Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease)** σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αντιθρομβωτική θεραπεία σε σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή. Από το Φεβρουάριο του 2015 έως το Σεπτέμβριο του 2017, συμμετείχαν συνολικά 2236 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, που έπρεπε να πληρούν ένα τουλάχιστον από τα ακόλουθα κριτήρια. Να έχει παρέλθει ένα έτος από την διενέργεια προηγούμενης PCI με ή χωρίς στεντ ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή να υπάρχει επιβεβαιωμένη αγγειογραφικά στένωση στεφανιαίας αρτηρίας >50% που δεν απαιτεί επαναγγείωση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1 να λάβουν είτε μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη 15mg μια φορά την ημέρα για κάθαρση κρεατινίνης >50ml/min, ή 10mg ημερησίως για κάθαρση κρεατινίνης 15-49ml/min (n=1107), είτε σε συνδυασμένη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και ένα αντιαιμοπεταλιακό (ασπιρίνη ή αναστολέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>) (n=1108). Η χρονική περίοδος παρακολούθησης ορίστηκε από 24-45 μήνες. Μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 74 έτη. Σε PCI είχε υποβληθεί το 70,6% και σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη το 11,4% των συμμετεχόντων. Το μέσο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ήταν 4 και το μέσο HAS-BLED 2. Στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας πήρε ασπιρίνη το 70,2% και αναστολέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> το 26,8%. Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο εγκεφαλικού επεισοδίου, συστηματικής εμβολής, εμφράγματος μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης που χρειάζεται επαναγγείωση ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία. Κύριο τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση μεγάλης αιμορραγίας όπως ορίζεται από τα κριτήρια ISTH.

**Αποτελέσματα.** Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα τον Ιούλιο του 2018 λόγω της αυξημένης θνησιμότητας απ' όλα τα αίτια στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας. Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη στην αποτελεσματικότητα και ήταν ανώτερη από τη διπλή θεραπεία στο θέμα της ασφάλειας σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή. Διαπιστώθηκε μειωμένη επίπτωση στο πρωτογενές τελικό σημείο ασφάλειας στο σκέλος της μονοθεραπείας έναντι της συνδυασμένης αγωγής με ποσοστά εμφάνισης 1,62% και 2,76% αντίστοιχα (HR:0,59, 95%CI:0,39-0,89, p=0,01) και στο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας με ποσοστά 4,14% και 5,75% (HR:0,72, 95%CI:0,55-0,95, p<0,001 για μη κατωτερότητα).<sup>12</sup>

Κύρια χαρακτηριστικά μελετών	WOEST	ISAR-TRIPLE	PIONEER-AF PCI	RE-DUAL	AUGUSTUS	ENTRUST AF-PCI	AFIRE
Έτη διεξαγωγής της μελέτης	2008-2011	2008-2013	2013-2015	2014-2016	2015-2018	2017-2018	2015-2017
Αριθμός ασθενών	573	614	2124	2725	4614	1506	2236
Μέση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	12	9	12	14	6	12	24
Τύπος αντιπηκτικού	Βαρφαρίνη	Βαρφαρίνη	Βαρφαρίνη, Ριβαροξαμπάνη 15mg/ημέρα, ριβαροξαμπάνη 2,5mg 2 φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη, νταμπικατράνη 110 ή 150mg 2 φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη Απιξαμπάνη 5mg 2 φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη, εντοξαμπάνη 60mg μία φορά την ημέρα	Ριβαροξαμπάνη 15mg την ημέρα
Χρόνος έως την τυχαιοποίηση	<4 ώρες	6 εβδομάδες	< 3 μέρες	<5 μέρες	<14 μέρες	<5 μέρες	>1 έτος
Μέσος όρος ηλικίας (έτη)	70	73,9	70	70	70,7	69	74
Διάρκεια τριπλής αγωγής (μήνες)	έως 12 μήνες	έως 6 μήνες	έως 8 μήνες	έως 2,7 μήνες	έως 6 μήνες	έως 2 μήνες	—
Τύπος αναστολέα P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>	C 100%	C 100%	C 94,4% P 1,3% T 4,3%	C 86% T 12%	C 92,6% P 1,1% T 6,2%	C 92,4% P 0,5% T 7,0%	C 24,9% P 1,5%
Μέσο CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	ΔΑ	ΔΑ	3,8	3,6	3,9	4	4
Μέσο HASBLED	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	2,7	2,9	3	2
Τύπος ασθενών	PCI 100% ΟΣΣ 27% KM 69%	PCI 100% ΟΣΣ 32% KM 84%	PCI 100% ΟΣΣ 51,6% KM 100%	PCI 100% ΟΣΣ 50,5% KM 100%	PCI 76% ΟΣΣ 37,3% KM 100%	PCI 100% ΟΣΣ 52% KM 100%	PCI 70,6% ΟΣΣ 35% KM 100%
Διπλή αντιθρομβωτική (DAT)	Βαρφαρίνη συν κλοπιδογρέλη	Βαρφαρίνη συν ασπιρίνη	Ριβαροξαμπάνη 15 mg συν κλοπιδογρέλη	Νταμπικατράνη 110/150 mg συν κλοπιδογρέλη	Βαρφαρίνη /απιξαμπάνη 5mg 2 φορές την ημέρα συν κλοπιδογρέλη	Εντοξαμπάνη 60mg την ημέρα συν κλοπιδογρέλη	Ριβαροξαμπάνη 15 ή 10mg συν κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη
Τριπλή αντιθρομβωτική (TAT)	Βαρφαρίνη συν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη	Βαρφαρίνη συν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη	Βαρφαρίνη συν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη	Βαρφαρίνη συν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη	Βαρφαρίνη /απιξαμπάνη 5mgx2 συν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη	Βαρφαρίνη συν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη	—

Πίνακας 2. Κύρια χαρακτηριστικά των μελετών που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση. ΔΑ δεν αναφέρεται, C κλοπιδογρέλη, P πρασουγρέλη, T τικαγρελόρη, PCI διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, ΟΣΣ οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, KM κολπική μαρμαρυγή.

Μελέτες	Τελικό σημείο ασφάλειας	Σημαντικά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE)
WOEST	Οποιοδήποτε αιμορραγικό συμβάν	Ένα σύνθετο θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, επαναγγείωσης σγγείου στόχου και θρόμβωσης του στεντ
ISAR-TRIPLE	TIMI μείζων αιμορραγία	Ένα σύνθετο θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, οριστικής θρόμβωσης του στεντ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
PIONEER-AF PCI	Ένα σύνθετο TIMI μείζονος αιμορραγίας ή δευτερεύουσας αιμορραγίας	Ένα σύνθετο από θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θρόμβωση του στεντ
RE-DUAL PCI	Σημαντική ή CRNM, ISTH καθορισμένη αιμορραγία	Ένα σύνθετο όλων των αιτιών θανάτου ή ενός ισχαιμικού συμβάντος (αγγειακό εγκεφαλικό, έμφραγμα μυοκαρδίου, συστηματική εμβολή ή μη εκλεκτική επαναγγείωση)
AUGUSTUS	Σημαντική ή CRNM, ISTH καθορισμένη αιμορραγία	Ένα σύνθετο όλων των αιτιών θανάτου ή ενός ισχαιμικού συμβάντος (Αγγειακό εγκεφαλικό, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οριστική ή πιθανή θρόμβωση του στεντ και επείγουσα επαναγγείωση)
ENTRUST AF-PCI	Σημαντική ή CRNM, ISTH καθορισμένη αιμορραγία	Ένα σύνθετο θανάτου ή ισχαιμικού συμβάντος (αγγειακό εγκεφαλικό, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οριστική θρόμβωση του στεντ, συστηματική εμβολή)
AFIRE	Σημαντική ISTH καθορισμένη αιμορραγία	Σύνθετο από αγγειακό εγκεφαλικό, συστηματική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη που απαιτεί επαναγγείωση ή θάνατο από οποιαδήποτε αιτία

Πίνακας 3. Τελικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας όπως ορίζονται από την κάθε μελέτη που περιλαμβάνεται στην ανασκόπηση.

### 3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

<b>WOEST</b> Οποιοδήποτε αιμορραγικό συμβάν	DAT με VKA	54/279	19,4%	HR=0,36
	TAT με VKA	126/284	44,4%	95%CI:0,26-0,50
<b>ISAR-TRIPLE</b> TIMI μείζων και μικρή αιμορραγία	TAT με VKA (6 εβδομάδες)	14/307	5,0%	HR=0,95
	TAT με VKA (6 μήνες)	15/307	5,2%	95%CI:0,46-1,97
<b>PIONEER-AF PCI</b> Ένα σύνθετο TIMI μείζονος αιμορραγίας ή δευτερεύουσας αιμορραγίας	1.DAT Ριβαροξαμπάνη15mg	109/696	16,8%	HR(1,3)=0,59 95%CI:0,47-0,76
	2.TAT Ριβαροξαμπάνη2,5mg	117/706	18%	HR(2,3)=0,63 95%CI:0,50-0,80
	3.TAT με VKA	167/697	26,7%	
<b>RE-DUAL PCI</b> Σημαντική ή CRNM, ISTH καθορισμένη αιμορραγία	1.DAT νταμπιγκατράνη 110mg	138/972	14,2%	HR(1,3)=0,49 95%CI:0,39-0,60
	2.DAT νταμπιγκατράνη 150mg	145/758	19,1%	HR(2,3)=0,68 95%CI:0,55-0,85
	3.TAT με VKA	246/948	25,9%	
<b>AUGUSTUS</b> Σημαντική ή CRNM, ISTH καθορισμένη αιμορραγία	DAT απιξαμπάνη			
	TAT απιξαμπάνη	241/2290	10,5%	HR=0,69 95%CI:0,58-0,81
	DAT με VKA	332/2259	14,7%	
	TAT με VKA			
<b>ENTRUST-AF PCI</b> Σημαντική ή CRNM, ISTH καθορισμένη αιμορραγία	DAT εντοξαμπάνη	128/751	17%	HR=0,83 95%CI:0,65-1,05
	TAT με VKA	152/755	20%	
<b>AFIRE</b> Σημαντική ISTH καθορισμένη αιμορραγία	Ριβαροξαμπάνη 15mg	35/1107	1,62%	HR=0,59 95%CI:0,39-0,89
	DAT ριβαροξαμπάνη 15mg	58/1108	2,76%	

Πίνακας 4: Κύριο τελικό σημείο αιμορραγικών συμβάντων.

<b>WOEST</b>	DAT με VKA	3/279	1,1%	HR=1,02
	TAT με VKA	3/284	1,1%	(95%CI:0,20-5,04)
<b>ISAR-TRIPLE</b>	TAT με VKA (6 εβδομάδες)	2/114	1,8%	HR=1,07
	TAT με VKA (6 μήνες)	2/122	1,6%	(95%CI:0,15-7,61)
<b>PIONEER-AF PCI</b>	DAT Ριβαροξαμπάνη15mg	2/696	0,3%	HR=0,50
	TAT με VKA	4/697	0,6%	(95%CI:0,09-2,73)
<b>RE-DUAL PCI</b>	1.DAT νταμπιγκατράνη 110mg	3/981	0,3%	HR(1,3)=0,30
	2.DAT νταμπιγκατράνη 110mg	1/763	0,1%	(95%CI:0,08-1,07)
	3.TAT με VKA	10/981	1,0%	HR(2,4)=0,12
	4.TAT με VKA	8/764	1,0%	(95%CI:0,02-0,98)
<b>AUGUSTUS</b>	DAT απιξαμπάνη	5/2290	0,2%	HR=0,39 (95%CI:0,14-1,12)
	TAT απιξαμπάνη			
	DAT με VKA	13/2259	0,6%	
	TAT με VKA			
<b>ENTRUST-AF PCI</b>	DAT εντοξαμπάνη	4/751	0,5%	HR=0,44
	TAT με VKA	9/755	1,2%	(95%CI:0,14-1,44)
<b>AFIRE</b>	Ριβαροξαμπάνη 15mg	4/1107	0,18%	HR=0,30
	DAT ριβαροξαμπάνη 15mg	13/1108	0,60%	(95%CI:0,10-0,92)

Πίνακας 5. Αποτελέσματα ενδοκρανιακών αιμορραγιών.

<b>WOEST</b> Θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου εγκεφαλικό επεισόδιο, επαναγγείωση αγγείου στόχου, θρόμβωση του στεντ	DAT με VKA	31/297	11,1%	HR=0,60
	TAT με VKA	50/284	17,6%	(95%CI:0,38-0,94)
<b>ISAR-TRIPLE</b> Καρδιακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση του στεντ, ισχαιμικό επεισόδιο	TAT με VKA (6 εβδομάδες)	12/307	9,8%	HR=0,93
	TAT με VKA (6 μήνες)	13/307	8,8%	(95%CI:0,43-2,05)
<b>PIONEER-AF PCI</b> Καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση του στεντ	1.DAT Ριβαροξαμπάνη15mg	41/696	6,5%	HR(1,3)=1,08 (95%CI:0,69-1,69)
	2.TAT Ριβαροξαμπάνη15mg	36/706	5,6%	HR(2,3)=0,94 (95%CI:0,59-1,48)
	3.TAT με VKA	36/697	6,0%	
<b>RE-DUAL PCI</b> Θρομβοεμβολικό επεισόδιο, θάνατος ή επείγουσα επαναγγείωση	DAT νταμπικατράνη 110mg ή 150mg	239/1744	13,7%	HR=1,04
	TAT με VKA	131/981	13,4%	(95%CI:0,84-1,29)
<b>AUGUSTUS</b> Ένα σύνθετο όλων των αιτιών θανάτου ή ενός ισχαιμικού συμβάντος (Αγγειακό εγκεφαλικό, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οριστική ή πιθανή θρόμβωση του στεντ και επείγουσα επαναγγείωση)	DAT απιξαμπάνη			
	TAT απιξαμπάνη	154/2306	6,7%	HR=0,93 (95%CI:0,75-1,16)
	DAT με VKA	163/2308	7,1%	
<b>ENTRUST-AF PCI</b> Καρδιαγγειακός θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση του στεντ	DAT εντοξαμπάνη	49/751	7,0%	HR=1,06
	TAT με VKA	46/755	6,0%	(95%CI:0,71-1,69)
<b>AFIRE</b> Καρδιαγγειακό συμβάν ή θάνατος από οποιοδήποτε αίτιο	Ριβαροξαμπάνη 15mg	89/1107	4,14%	HR=0,72
	DAT ριβαροξαμπάνη 15mg	121/1108	5,75%	(95%CI:0,55-0,95)

Πίνακας 6. Αποτελέσματα καρδιαγγειακών συμβάντων

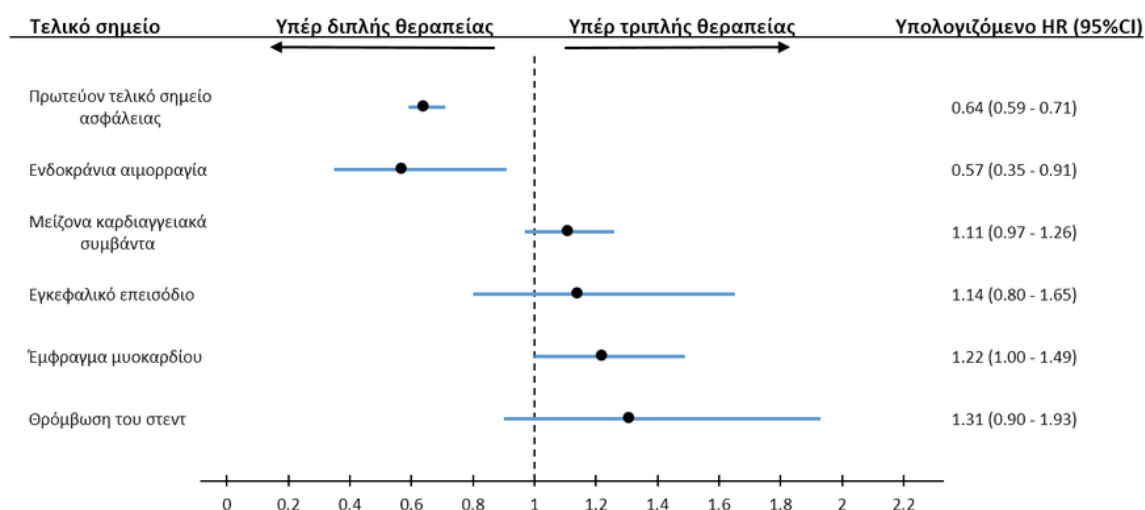
Μελέτη	Αντιθρομβωτική αγωγή	Θρόμβωση του στεντ	HR (95%CI)	Έμφραγμα μυοκαρδίου	HR (95%CI)	Εγκεφαλικό επεισόδιο	HR (95%CI)
<b>WOEST</b>	DAT VKA	4/279 (1,4%)	HR=0,44 (95%CI:	9/297 (3,2%)	HR=0,69 (95%CI:	3/297 (1,1%)	HR=0,37 (95%CI:
	TAT VKA	9/284 (3,2%)	0,14-1,44)	13/284 (4,6%)	0,29-1,60)	8/284 (2,8%)	0,10-1,40)
<b>ISAR-TRIPLE</b>	TAT VKA (6 εβδομάδες)	0/307 (0%)		0/307 (0%)		0/307 (0%)	
	TAT VKA (6 μήνες)	0/307 (0%)		0/307 (0%)		2/307 (0,7%)	
<b>PIONEER-AF PCI</b>	DAT Ριβ/νη 15mg	5/694 (0,8%)	HR(1,3):1,20 (95%CI:	19/694 (3,0%)	HR(1,3):0,86 (95%CI:	8/694 (1,3%)	HR(1,2):1,07 (95%CI:
	TAT Ριβ/νη 2,5mg	6/704 (0,9%)	0,32-4,45)	17/704 (2,7%)	0,46-1,59)	10/704 (1,5%)	0,39-2,96)
	TAT VKA	4/695 (0,7%)	HR(2,3):1,44 (95%CI:	21/695 (3,5%)	HR(2,3):0,75 (95%CI:	7/695 (1,2%)	HR(2,3):1,36 (95%CI:
<b>RE-DUAL PCI</b>	1)DAT ντα/τράνη 110mg	15/981 (1,5%)	HR(1,3):1,86 (95%CI:	44/981 (4,5%)	HR(1,3):1,51 (95%CI:	17/981 (1,7%)	HR(1,3):1,30 (95%CI:
	2)DAT ντα/τράνη 150mg	7/763 (0,9%)	0,79-4,40)	26/763 (3,4%)	0,94-2,41)	9/763 (1,2%)	0,63-2,67)
	3)TAT VKA	8/981(0,8%)	HR(2,4):0,99 (95%CI:	29/981(3,0%)	HR(2,4):1,16 (95%CI:	13/981(1,3%)	HR(2,4):1,09 (95%CI:
	4)TAT VKA	7/764(0,9%)	0,35-2,81)	22/764(2,9%)	0,66-2,04)	8/764(1,0%)	0,42-2,93)
<b>AUGUSTUS</b>	DAT απιξαμπάνη	14/2290 (0,6%)		72/2290 (3,1%)		13/2290 (0,6%)	
	TAT απιξαμπάνη		HR=0,77 (95%CI:		HR=0,89 (95%CI:		HR=0,50 (95%CI:
	DAT VKA		0,38-1,56)		0,65-1,23)		0,26-0,97)
	TAT VKA	18/2259 (0,8%)		80/2259 (3,5%)		26/2259 (1,1%)	
<b>ENTRUST-AF PCI</b>	DAT εντοξαμ/νη	8/851 (1,10%)	HR=1,32 (95%CI:	29/751 (3,90%)	HR=1,26 (95%CI:	6/751 (0,80%)	HR=1,01 (95%CI:
	TAT VKA	6/755 (0,80%)	0,46-3,80)	23/755 (3,0%)	0,73-1,70)	6/755 (0,80%)	0,33-3,13)
<b>AFIRE</b>	Ριβαροξ/νη	Ασταθής στηθάγχη 13/1107 (0,59%)	HR=0,71 (95%CI:	13/1107 (0,59%)	HR=1,60 (95%CI:	21/1107 (0,96%)	HR=0,73 (95%CI:
	DAT ριβαροξ/νη	18/1108 (0,84%)	0,35-1,44)	8/1108 (0,37%)	0,67-3,87)	28/1108 (1,31%)	0,42-1,29)

Πίνακας 7. Πρόσθετα ενδιαφέροντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας.



Τελικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας	Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (DAT)	Τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (TAT)	Hazard Ratio 95%CI	P value
Μείζονες αιμορραγίες ή κλινικά σχετικές μη σημαντικές αιμορραγίες	792/6042 (13,10%)	1073/5298 (20,25%)	0,64 0,59-0,71	<0,001
Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως ορίζονται στην κάθε μελέτη	520/6102 (8,52%)	410/5331 (7,69%)	1,11 0,97-1,26	0,120
Ενδοκράνιες αιμορραγίες	25/5863 (0,43%)	44/5880 (0,75%)	0,57 0,35-0,91	0,022
Θρομβώσεις των στεντς	60/6182 (0,97%)	45/6093 (0,74%)	1,31 0,90-1,93	0,164
Εμφράγματα μυοκαρδίου	211/6100 (3,45%)	176/6193 (2,84%)	1,22 1,00-1,49	0,053
Εγκεφαλικά επεισόδια	62/6100 (1,01%)	54/6093 (0,88%)	1,14 0,80-1,65	0,461

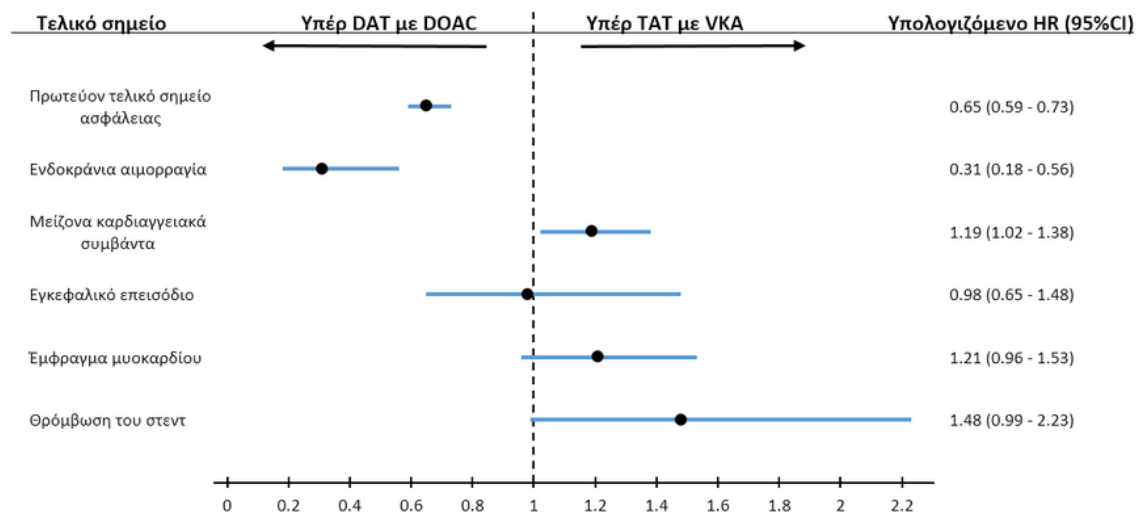
Πίνακας 8. Κύρια ανάλυση. Συνολικά αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των μελετών που συνέκριναν διπλή με DOAC ή VKA έναντι τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με DOAC ή VKA.



Εικόνα 2. Γραφική απεικόνιση (Forest plot) αποτελεσμάτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας με DOAC ή VKA έναντι τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας

Τελικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας	Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (DAT)	Τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (TAT)	Hazard Ratio 95%CI	P value
Μείζονες αιμορραγίες ή κλινικά σχετικές μη σημαντικές αιμορραγίες	604/4320 (13,98%)	755/3523 (21,43%)	0,65 0,59-0,73	<0,001
Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως ορίζονται στην κάθε μελέτη	401/4344 (9,23%)	279/3586 (7,78%)	1,19 1,02-1,38	0,03
Ενδοκράνιες αιμορραγίες	11/4334 (0,25%)	35/4320 (0,81%)	0,31 0,18-0,56	<0,001
Θρομβώσεις των στεντς	56/4442 (1,26%)	37/4349 (0,85%)	1,48 0,99-2,23	0,06
Εμφράγματα μυοκαρδίου	156/4342 (3,59%)	129/4349 (2,97%)	1,21 0,96-1,53	0,11
Εγκεφαλικά επεισόδια	45/4342 (1,04%)	46/4349 (1,06%)	0,98 0,65-1,48	0,92

Πίνακας 9. Συμπληρωματική ανάλυση. Συνολικά αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των μελετών που συνέκριναν διπλή με DOAC έναντι τριπλής με VKA αντιθρομβωτικής αγωγής.



Εικόνα 3. Γραφική απεικόνιση (Forest plot) αποτελεσμάτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας DAT με DOAC έναντι TAT με VKA.

Στη ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών της ανασκόπησης δεν συμπεριλήφθηκαν οι 706 ασθενείς που έλαβαν τριπλή θεραπεία με την πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 2,5mg της PIONEER-AF PCI γιατί αυτή η δοσολογία δεν είναι εγκεκριμένη για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και για να είναι έγκυρη η σύγκριση χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από την ανάλυση ορόσημο (Landmark) της ISAR-TRIPLÉ, από 6 εβδομάδες έως 6 μήνες. Από τη RE-DUAL PCI συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς που έλαβαν και τις δύο δόσεις νταμπιγκατράνης 110mg και 150mg στο σκέλος της DAT. Από την AUGUSTUS στο σκέλος της διπλής συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που έλαβαν DAT με απιξαμπάνη και DAT με VKA και στο σκέλος της τριπλής όλοι οι ασθενείς που έλαβαν TAT με απιξαμπάνη και TAT με VKA. Στους 2236 ασθενείς της AFIRE συγκρίνεται η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή σε σχέση με τη χορήγηση μόνο αντιπηκτικού από το στόμα και για αυτό τα αποτελέσματα της αναφέρονται ξεχωριστά.

Βλέπουμε να υπάρχει μια ξεκάθαρη υπεροχή της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε σχέση με την τριπλή στις μείζονες αιμορραγίες με απόλυτους αριθμούς 792/6042 (13,10%) στην DAT έναντι 1073/5298 (20,25%) στην TAT. (HR:0,64, 95%CI:0,59-0,71,  $p<0,001$ ). Οι ενδοκράνιες αιμορραγίες αν και σε μικρό ποσοστό στις δύο ομάδες είναι επίσης λιγότερες στην ομάδα της διπλής 25/5863 (0,43%) σε σχέση με την τριπλή 44/5880 (0,75%). (HR:0,57, 95%CI:0,35-0,91,  $p=0,022$ ). Η ανώτερη ασφάλεια παρατηρείται σε όλες τις επιμέρους μελέτες, εκτός από την ISAR-TRIPLÉ, ανεξάρτητα από το σχεδιασμό τους και τον ορισμό των αιμορραγικών συμβάντων με τη χρήση της διπλής με οποιοδήποτε αντιπηκτικό σε σχέση με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Στις ενδοκράνιες αιμορραγίες τα DOACs έχουν καλύτερο προφίλ ασφαλείας έναντι των VKA, είτε είναι μέρος της DAT είτε της TAT. Σε τριπλή αγωγή μόνο η απιξαμπάνη από τα DOACs δοκιμάστηκε και απ' όλες τις μελέτες φάνηκε ότι η μέγιστη μείωση του κινδύνου για αιμορραγίες επιτυγχάνεται με την διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με απιξαμπάνη (7,3%), ενώ οι περισσότερες στο σκέλος της διπλής, συμβαίνουν όταν χορηγείται νταμπιγκατράνη 150mg (19,1%).

Στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα δεν καταγράφεται σημαντική διαφορά στο σκέλος της διπλής 520/6102 (8,52%) έναντι της τριπλής 410/5331 (7,69%). (HR:1,11, 95%CI:0,97-1,26,  $p=0,120$ ) Κοινή είναι η διαπίστωση στις μελέτες της έλλειψης σημαντικής διαφοράς στην αποτελεσματικότητα της TAT έναντι της DAT, χωρίς όμως καμιά να έχει σχεδιαστεί για να έχει την ισχύ να αναδείξει αποτελεσματικότητα.

Μια μικρή αύξηση στη θρόμβωση του στεντ παρατηρείται με τη διπλή 60/6182 (0,97%) σε σχέση την τριπλή 45/6093 (0,74%) (HR:1,31, 95%CI:0,90-1,93, p=0,164) και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου 211/6100 (3,45%) στη διπλή έναντι 176/6193 (2,84%) στην τριπλή (HR:1,22, 95%CI:1,00-1,49, p=0,053), χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Τα εγκεφαλικά επεισόδια παρέμειναν σε παρόμοια ποσοστά, 62/6100 (1,01%) στη διπλή και 54/6093 (0,88%) στην τριπλή (HR:1,14, 95%CI:0,80-1,65, p=0,461). Η ολική θνησιμότητα επίσης δεν είχε σημαντική διαφορά. Η μεγαλύτερη τάση για έμφραγμα του μυοκαρδίου και θρόμβωσης του στεντ παρατηρείται στη RE-DUAL PCI στο σκέλος της DAT με νταμπιγκατράνη 110mg σε σχέση με την TAT. Ελαχιστοποίηση του κινδύνου για θρόμβωση του στεντ έχουμε σε DAT με την υψηλή δόση νταμπιγκατράνης 150mg.

Από τη συμπληρωματική ανάλυση εξαιρέθηκαν επιπλέον οι ασθενείς της WOEST και της ISAR-TRIPLE και από την AUGUSTUS οι ασθενείς στο σκέλος της DAT με VKA και της TAT με DOAC. Και εδώ βλέπουμε να υπάρχει μια σαφής υπεροχή της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε σχέση με την τριπλή στο πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας με απόλυτους αριθμούς 604/4320 (13,98%) στην DAT έναντι 755/3523 (21,43%) στην TAT. (HR:0,65, 95%CI:0,59-0,73, p<0,001). Οι ενδοκράνιες αιμορραγίες ήταν στην ομάδα της διπλής 11/4334 (0,25%) και στην ομάδα της τριπλής 35/4320 (0,81%). (HR:0,31, 95%CI:0,18-0,56, p<0,001). Στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα καταγράφεται οριακά σημαντική αύξηση στο σκέλος της διπλής 401/4344 (9,23%) έναντι της τριπλής 279/3586 (7,78%). (HR:1,19, 95%CI:1,02-1,38, p=0,03). Μια αύξηση στη θρόμβωση του στεντ παρατηρείται με τη διπλή 56/4442 (1,26%) σε σχέση την τριπλή 37/4349 (0,85%) (HR:1,48, 95%CI:0,99-2,23, p=0,06) και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου 156/4342 (3,59%) στη διπλή έναντι 129/4349 (2,97%) στην τριπλή (HR:1,21, 95%CI:0,96-1,53, p=0,11), χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Τα εγκεφαλικά επεισόδια παρέμειναν σε παρόμοια ποσοστά, 45/4342 (1,04%) στη διπλή και 46/4349 (1,06%) στην τριπλή (HR:0,98, 95%CI:0,65-1,48, p=0,92).

Στη σταθερή στεφανιαία νόσο, όπως έδειξε η AFIRE με τη ριβαροξαμπάνη, υπερέχει ξεκάθαρα η χορήγηση μόνο αντιπηκτικού από το στόμα στο θέμα των σοβαρών αιμορραγιών 35/1107 (1,62%) έναντι της διπλής 58/1108 (2,76%), (HR:0,59, 95%CI:0,39-0,89, P=0,01) χωρίς αύξηση των σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων, 89/1107 (4,14%) με τη μονοθεραπεία έναντι 121/1108 (5,75%) με τη διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (HR:0,72, 95%CI:0,72-0,95, P<0,001 για μη κατωτερότητα).

Στις ενδοκράνιες αιμορραγίες είναι ξεκάθαρη η υπεροχή της μονοθεραπείας 4/1107 (0,18%) σε σχέση με τη διπλή 13/1108 (0,60%) (HR:0,30, 95%CI:0,10-0,92). Μη στατιστικά σημαντική διαφορά είχε το έμφραγμα του μυοκαρδίου ( $p=0,27$ ) και η ασταθής στηθάγχη που απαιτεί επαναγγείωση ( $p=0,37$ ) μεταξύ των δύο σχημάτων.

## **Κεφάλαιο 4 Συζήτηση**

Στην παρούσα ανασκόπηση συγκρίνεται η DAT με την TAT όπως εκτιμήθηκε σε έξι κλινικές μελέτες. Καταδεικνύεται ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή, ένα σχήμα διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας που περιλαμβάνει αντιπηκτικό από το στόμα και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μειώνει σε σημαντικό βαθμό τις αιμορραγίες σε σχέση με την τριπλή που περιλαμβάνει από του στόματος αντιπηκτικό και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων.

Η πρώτη μελέτη που τόλμησε να αφαιρέσει την ασπιρίνη και αντί τρία αντιθρομβωτικά φάρμακα να χορηγήσει δύο, ένα αντιπηκτικό και ένα αντιαιμοπεταλιακό, ήταν η WOEST στην οποία μειώθηκαν οι αιμορραγίες χωρίς να το πληρώνουμε σε τίμημα από θρομβωτικά επεισόδια.<sup>6</sup> Η ISAR-TRIPLE αφαιρώντας από το τριπλό σχήμα την κλοπιδογρέλη αντί την ασπιρίνη, δεν έδειξε διαφορά στις 6 εβδομάδες από τους 6 μήνες της τριπλής θεραπείας.<sup>7</sup> Στη συνέχεια τέσσερις μεγάλες μελέτες συνέκριναν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Στην επόμενη μεγάλη μελέτη την PIONEER-AF PCI, δεν ήταν ξεκάθαρο αν η μείωση στις αιμορραγίες οφείλεται στη χρησιμοποίηση της μειωμένης δόσης της ριβαροξαμπάνης,<sup>8</sup> που δεν είναι όμως αποτελεσματική στην πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή, με εξαίρεση τη δοσολογία των 15mg που μελετήθηκε σε μια ομάδα αποκλειστικά Ιαπώνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. (J- ROCKET AF)<sup>48</sup> Και η RE-DUAL PCI έδειξε ότι η διπλή αγωγή είναι πολύ καλύτερη από την τριπλή με σημαντική μείωση της εμφάνισης των αιμορραγιών, χωρίς κατωτερότητα σε όλα τα θρομβωτικά συμβάντα.<sup>9</sup> Η PIONEER AF-PCI και η RE-DUAL PCI, δεν ξεκαθάρισαν αν η μείωση των αιμορραγιών οφείλεται στη ριβαροξαμπάνη και στη νταμπιγκατράνη αντίστοιχα ή στην απόσυρση της ασπιρίνης ή και τα δύο. Στις μέχρι τώρα μελέτες γινόταν σύγκριση της διπλής με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Η μελέτη AUGUSTUS έρχεται να συγκρίνει και τις υπόλοιπες περιπτώσεις, DOAC με διπλή,

DOAC με μονή, βαρφαρίνη με διπλή, βαρφαρίνη με μονή και τους μεταξύ τους συνδυασμούς. Τριπλή με DOAC έναντι τριπλής με βαρφαρίνη συνέκρινε και η PIONEER-AF PCI αλλά με πολύ μικρή δόση ριβαροξαμπάνης 2,5mg που δεν έχει εγκριθεί στην κολπική μαρμαρυγή. Η AUGUSTUS είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποίησε τριπλή θεραπεία με DOAC σε θεραπευτική δόση και έδειξε ότι στη μείωση της αιμορραγίας πρωταρχικό ρόλο μπορεί να έχει απόσυρση της ασπιρίνης, αν και η αιμορραγία μειώθηκε επίσης με την απιξαμπάνη.<sup>10</sup> Επίσης έδειξε στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που δεν αντιμετωπίστηκαν επεμβατικά, ότι ήταν ασφαλής και αποτελεσματική η χορήγηση από την αρχή DAT αντί TAT.<sup>49</sup> Η ENTRUST-AF PCI ήταν η πρώτη μελέτη που δεν έδειξε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό λιγότερες αιμορραγίες όταν αποκλιμακώνεται η αντιθρομβωτική αγωγή. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα καρδιαγγειακά συμβάντα, με μια μικρή όμως τάση αύξησης των θρομβώσεων των στεντς στους ασθενείς με πολύ πρόωμη διακοπή της ασπιρίνης, εύρημα το οποίο παρατηρήθηκε σε όλες τις μελέτες DOAC-AF-PCI.<sup>11</sup>

Για να ξεπεραστεί η μειωμένη ισχύς των μεμονωμένων μελετών και ιδιαίτερα στην εκτίμηση των ισχαιμικών συμβάντων, έχει πραγματοποιηθεί ένας αριθμός συστηματικών ανασκοπήσεων-μεταanalύσεων που στην πλειοψηφία τους επιβεβαιώνουν ότι η διπλή αντιθρομβωτική σε σύγκριση με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή μειώνει σημαντικά τις αιμορραγίες με συγκρίσιμα αποτελέσματα στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα.<sup>34,35,36,37,38</sup>

Τέσσερις μεταanalύσεις από τις μελέτες (PIONEER-AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI) δείχνουν ότι με τη υιοθέτηση της πρόωμης διακοπής της ασπιρίνης παρατηρούνται περισσότερα εμφράγματα και θρομβώσεις του στεντ. Συνολικά βλέπουμε ότι αποσύροντας νωρίς την ασπιρίνη είχαμε μείωση σε όλα τα είδη των αιμορραγιών, από την άλλη πλευρά όμως υπάρχει μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση στις θρομβώσεις των στεντς.<sup>34,39,40,41</sup>

Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης στην οποία έχουν γίνει δύο αναλύσεις των αποτελεσμάτων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν και συγκρίνουν τη διπλή με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή συμφωνούν με τα αποτελέσματα προηγούμενων ανασκοπήσεων, στις οποίες επιβεβαιώνεται το σημαντικά μικρότερο ποσοστό σοβαρών και ενδοκράνιων αιμορραγιών με τη χρήση DAT. Στην κύρια ανάλυση που έγινε σύγκριση της διπλής που περιλάμβανε DOAC ή VKA δεν βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα εγκεφαλικά επεισόδια (HR=1,14, p=0,461), στα

εμφράγματα του μυοκαρδίου (HR=1,22, p=0,053) και στις θρομβώσεις του στεντ (HR=1,31, p=0,053), έναντι της τριπλής αν και καταγράφηκε μία τάση αύξησης των ανωτέρω ισχαιμικών επιπλοκών με τα εμφράγματα να είναι σε οριακά μη στατιστικά σημαντικό επίπεδο. Παρόμοια αποτελέσματα βρίσκουν στις μεταanalύσεις τους οι Paul M. Haller et. al. (έμφραγμα μυοκαρδίου (MI) HR=1,16 p=0,21, θρόμβωση του στεντ (ST) HR=1,25, p=0,46),<sup>34</sup> Harsh B Golwala et. al. (MI, HR=1,07, ST HR=1,00),<sup>35</sup> Ilaria Cavallari. et. al. (MI, 3,25% στην DAT έναντι 2,78% στην TAT p=0,61% και ST, 0,92% στην DAT έναντι 0,66% στην TAT p=0,46),<sup>36</sup> Babikir Kheiri et. al. (MI, HR=1,04, ST, HR=0,99),<sup>37</sup> Natale Daniele Brunetti et. al. (MI, RR=1,09 p=0,57, ST, RR=1,46 p=0,16).<sup>38</sup> Στη συμπληρωματική όμως ανάλυση που συγκρίνεται μόνο η διπλή με DOAC έναντι της τριπλής με VKA, ενώ μειώθηκαν ακόμη περισσότερο οι ενδοκράνιες αιμορραγίες (HR=0,31, p<0,001), καταγράφηκε μια μεγαλύτερη, οριακά μη στατιστικά σημαντική, αύξηση των ποσοστών θρόμβωσης του στεντ (HR=1,48, p=0,06), προσεγγίζοντας περισσότερο τα ευρήματα άλλων μεταanalύσεων που δείχνουν αυξημένο κίνδυνο αυτής της επιπλοκής με την πρώιμη απόσυρση της ασπιρίνης. Αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του στεντ σε ασθενείς με ACS ή/και PCI, ανέδειξαν οι Giuseppe Gargiulo et al. (RR=1,59, p=0,04),<sup>39</sup> Tatjana S Potpara et al. (OR=1,672, p=0,041),<sup>40</sup> Giuseppe Andò et. al. (RR=1,54, p=0,03),<sup>41</sup> Paul M Haller et. al. (HR=1,77, p=0,03). Ο αυξημένος κίνδυνος σε αυτή τη μετανάλυση παρατηρήθηκε μόνο όταν εξετάστηκε η ομάδα με τη χαμηλή δόση νταμπιγκατράνης 110 mg.<sup>34</sup>

Οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τη διπλή με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, διαμόρφωσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες συστήνουν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με αντιπηκτικό και αναστολέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> για ένα έτος μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Μετά το πρώτο έτος προτείνεται μόνο αντιπηκτικό από το στόμα. Χωρίς όμως να έχει πραγματοποιηθεί κάποια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, αυτή η σύσταση στηρίχτηκε αρχικά σε μία μελέτη κοόρτης σε εθνικό επίπεδο στη Δανία. Ο M. Lamberts et. Al. διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, της προσθήκης ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης σε ανταγωνιστή της βιταμίνης K, σε σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή, σε σύνολο 8700 ασθενών μεταξύ του 2002-2011. Σε μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 3,3 ετών, η μονοθεραπεία με VKA σε σχέση με τον συνδυασμό VKA συν ασπιρίνη ή VKA συν κλοπιδογρέλη, είχε παρόμοια ποσοστά καρδιαγγειακών συμβάντων ενώ αυξήθηκε ο κίνδυνος αιμορραγιών όταν προστέθηκε



η ασπιρίνη (HR=1,50), ή η κλοπιδογρέλη (HR=1,84).<sup>50</sup> Στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη OAC-ALONE αξιολογήθηκε η μονοθεραπεία με αντιπηκτικό από το στόμα (75,2% έλαβε βαρφαρίνη και 24,8% έλαβε DOAC) σε σταθερή στεφανιαία νόσο (περισσότερο από ένα έτος από την τοποθέτηση στεντ) και κοιλική μαρμαρυγή. Ήταν προοπτική πολυκεντρική μη κατωτερότητας μελέτη, η οποία όμως λόγω του πρόωρου τερματισμού της, εξαιτίας της αργής εγγραφής ασθενών, είχε ασαφή αποτελέσματα χωρίς καμία ισχύ.<sup>51</sup> Η AFIRE όμως που ακολούθησε είναι η μοναδική μελέτη που είχε την κατάλληλη στατιστική ισχύ ώστε τα αποτελέσματα της να υποστηρίζουν τη μονοθεραπεία με ριβαροξαμπάνη έναντι της διπλής αγωγής με ριβαροξαμπάνη συν ένα αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, ως την καλύτερη προσέγγιση τόσο στο θέμα της ασφάλειας όσο και της αποτελεσματικότητας πέρα του έτους, σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κοιλική μαρμαρυγή.<sup>12</sup> Η μοναδική μετανάλυση αυτών των δύο τυχαιοποιημένων μελετών, OAC-ALONE και AFIRE, που πραγματοποιήθηκε από τον Babikir Kheiri et. al. έδειξε ότι η στρατηγική της μονοθεραπείας με αντιπηκτικό από το στόμα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κοιλική μαρμαρυγή συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο σοβαρών αιμορραγιών και παρόμοια ποσοστά μειζόνων καρδιαγγειακών και καρδιοεμβολικών συμβάντων.<sup>52</sup> Στην παρούσα ανασκόπηση, λόγω των ασαφών αποτελεσμάτων της που δεν είχαν ισχύ, η OAC-ALONE δεν συμπεριλήφθηκε και στη σταθερή στεφανιαία νόσο με συνυπάρχουσα κοιλική μαρμαρυγή αναφέρθηκαν μόνο τα αποτελέσματα της AFIRE, που είναι η μοναδική μελέτη με αξιόπιστα δεδομένα πέραν του έτους.

Οι μελέτες επιβεβαιώνουν ότι μια στρατηγική διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, κυρίως ενδοκράνιας, χωρίς να αυξάνεται ο συνολικός κίνδυνος ισχαιμικών επιπλοκών και συνολικής θνησιμότητας. Όμως δεν είναι ικανές να εντοπίσουν διαφορές στα ισχαιμικά αποτελέσματα γιατί σχεδιάστηκαν για να εκτιμήσουν την ασφάλεια της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής. Αυτή η αβεβαιότητα είναι πιθανόν ο λόγος για την ασυμφωνία που παρατηρείται στις συστάσεις των κατευθυντήριων γραμμών. Οι Ευρωπαϊκές συστάσεις ανησυχούν περισσότερο για τον κίνδυνο να θρομβωθεί το στεντ με την διπλή αγωγή.<sup>53</sup> Αν λάβουμε υπόψη ότι το 80% των θρομβώσεων των στεντς (σίγουρων ή πιθανών) συμβαίνει μέσα στον πρώτο μήνα,<sup>54</sup> θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στη μετάβαση από την τριπλή στη διπλή αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτή τη χρονική περίοδο. Οι Βορειοαμερικανικές συστάσεις ανησυχούν περισσότερο από τον



υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, ειδικά κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας.<sup>55</sup> Η αιμορραγία από τη μια προκαλεί τους γιατρούς να μειώνουν ή και να διακόπτουν την αγωγή και από την άλλη οδηγεί τους ασθενείς σε μειωμένη συμμόρφωση εκθέτοντας τους σε θρομβωτικές επιπλοκές.<sup>56</sup> Δεν πρέπει όμως να αποτελούν το κυρίως ενδιαφέρον μόνο οι σοβαρές αιμορραγίες και να υποεκτιμούνται οι μη σημαντικές, γιατί και αυτές σε ένα ποσοστό μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής.<sup>57</sup>

Παρακολουθώντας διαχρονικά την τάση των κατευθυντήριων γραμμών βλέπουμε για πρώτη φορά τη σύσταση για τριπλή θεραπεία με VKA συν ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη για το συντομότερο δυνατό διάστημα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση στο έγγραφο συναίνεσης της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (Esc) το 2010. Δεν βασίστηκε σε RCTs, αλλά σε γνώμες εμπειρογνομόνων.<sup>58</sup> Μετά τη μελέτη WOEST οι κατευθυντήριες οδηγίες της Βόρειας Αμερικής του 2014 για την κολπική μαρμαρυγή, προτείνουν να εξεταστεί η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με VKA και κλοπιδογρέλη αφαιρώντας την ασπιρίνη από το τριπλό σχήμα. Το από του στόματος αντιπηκτικό που συνιστάται είναι VKA και όχι DOAC, σε ασθενή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και PCI.<sup>59</sup> Από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2015 για το NSTEMI επισημαίνουμε τη σύσταση να αποφεύγεται η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη στην τριπλή θεραπεία λόγω ασθενών δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και όπου χορηγείται DOAC πρέπει να δίνεται στη μικρότερη δόση που μπορεί να προλάβει εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>60</sup> Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2016, η σύσταση για τριπλή (TAT) αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προγραμματισμένη PCI με τοποθέτηση στεντ είναι για ένα μήνα και στη συνέχεια αν ο αιμορραγικός σε σχέση με το θρομβωτικό κίνδυνο είναι μικρός η θεραπεία συνεχίζεται με διπλή (DAT) αγωγή έως τους δώδεκα μήνες. Αν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από τον θρομβωτικό, η διπλή αγωγή διακόπτεται στους έξι μήνες συνεχίζοντας μόνο με αντιπηκτικό από το στόμα. Στη περίπτωση που έχει προηγηθεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αν υπάρχει υψηλός θρομβωτικός και χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος, η τριπλή θεραπεία χορηγείται για έξι μήνες και αλλάζει σε διπλή (DAT) έως τους δώδεκα μήνες. Αν είναι υψηλός ο αιμορραγικός κίνδυνος μετά τον πρώτο μήνα η τριπλή διακόπτεται και ο ασθενής συνεχίζει με διπλή έως τους δώδεκα μήνες. Μετά τον πρώτο χρόνο σε όλες τις περιπτώσεις η αντιθρομβωτική αγωγή είναι η μονοθεραπεία με στοματικό

αντιπηκτικό.<sup>4</sup> Μετά την μελέτη ISAR-TRIPLE το 2017 οι ενημερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC συνέστησαν τριπλή θεραπεία από 1 μήνα (για εκλεκτική PCI ανεξάρτητα από τον τύπο του στεντ) έως 6 μήνες (για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο/PCI) ανάλογα με τον αιμορραγικό και ισχαιμικό κίνδυνο. Επίσης με βάση τη WOEST και την PIONEER-AF PCI προκρίθηκε η σύσταση για την αφαίρεση της ασπιρίνης από την τριπλή θεραπεία. Οι οδηγίες συστήνουν τη χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 15mg μία φορά την ημέρα ως εναλλακτική προς την κανονική δόση. Συστήνεται η χρήση DOAC αντί VKA για τη μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών.<sup>61</sup> Τον Ιούλιο του 2018 έχουμε τις Ευρωπαϊκές και τις Βορειοαμερικανικές συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και PCI. Οι Ευρωπαϊκές δεν διαφέρουν με το 2017. Σύμφωνα όμως με της Βόρειας Αμερικής συστήνεται για πρώτη φορά η τριπλή θεραπεία μόνο την Peri-PCI περίοδο (δηλ. κατά την διάρκεια της νοσηλείας) και άμεση μετάβαση σε διπλή με αντιπηκτικό από το στόμα συν αναστολέα των P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, εκτός από αυτούς που βρίσκονται σε μεγάλο ισχαιμικό και μικρό αιμορραγικό κίνδυνο που η τριπλή αγωγή μπορεί να παραταθεί έως και ένα μήνα.<sup>62,63</sup> Στην εστιασμένη ενημέρωση των οδηγιών AHA/ACC/HRS 2014 για την διαχείριση ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που δημοσιεύτηκαν το 2019 συστήνεται διάρκεια TAT από 4-6 εβδομάδες σε ασθενείς με ACS και PCI και στη συνέχεια αλλαγή σε DAT. Στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας η διπλή αγωγή με αναστολέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> και VKA ή ριβαροξαμπάνη 15mg μία φορά την ημέρα ή νταμπιγκατράνη 150mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να χορηγηθεί από την αρχή σε ACS με PCI.<sup>55</sup> Στις οδηγίες της ESC του 2019 για τη διάγνωση και τη διαχείριση των χρόνιων στεφανιαίων συνδρόμων συστήνεται μία εβδομάδα TAT σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και μικρό κίνδυνο θρόμβωσης του στεντ και ακολούθως DAT με OAC συν P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Σε διαφορετική περίπτωση προτείνεται διάρκεια TAT για 1 έως 6 μήνες. Σε τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή το από του στόματος αντιπηκτικό συστήνεται να είναι κατά προτίμηση DOAC. Και για τα τέσσερα DOACs συστήνεται να χορηγείται η πλήρης δόση που έχει εγκριθεί για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>14</sup> Στις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της ESC 2020 για τη διάγνωση και τη διαχείριση της κοιλιακής μαρμαρυγής που αναπτύχθηκαν σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιο-Θωρακικής Χειρουργικής (EACTS), εάν πρόκειται για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συνιστάται οπωσδήποτε δώδεκα μήνες αντιπηκτική αγωγή κατά προτίμηση με DOAC. Το ίδιο χρειάζεται στην περίπτωση του σταθερού στεφανιαίου συνδρόμου και του οξέος στεφανιαίου που αντιμετωπίζεται συντηρητικά. Η ασπιρίνη θα πρέπει να σταματήσει πρώιμα

ενδοноσοκομειακά περίπου στη μία εβδομάδα. Δεν χρειάζεται ασπιρίνη στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που θεραπεύονται συντηρητικά στους οποίους χορηγείται εξ αρχής διπλή αγωγή με DOAC και αναστολέα P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Η διάρκεια χορήγησης του P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> πρέπει να είναι δώδεκα μήνες όταν υπάρχει ACS με τοποθέτηση στεντ και έξι μήνες όταν είναι ACS χωρίς τοποθέτηση στεντ ή χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσος. Στο CCS η διάρκεια χορήγησης του P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> μπορεί να μειωθεί στους τρεις μήνες αν είναι υψηλός ο αιμορραγικός και μικρός ο θρομβωτικός κίνδυνος. Όταν υπάρχει ανησυχία για τον θρομβωτικό κίνδυνο στα ACS και στα CCS, παρατείνεται η διπλή αγωγή για δώδεκα μήνες. Υπάρχει μια κατηγορία ασθενών με πολύ υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο είτε με ACS είτε με CCS που μπορεί η TAT να παραταθεί για ένα μήνα. Αν λοιπόν ο ασθενής είναι χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και από την άλλη πλευρά μετρίου θρομβωτικού μπορεί να αποσυρθεί η πρόταση της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής.<sup>26</sup>

Τα ισχαιμικά επεισόδια κατά την διάρκεια ACS ή/και PCI είναι πολύ λιγότερα από τις αιμορραγίες. Αν θέλουμε να αποφύγουμε σοβαρές αιμορραγίες τότε πρέπει να πάμε σε διπλή με DOAC αλλά πρέπει να είναι μικρός ο θρομβωτικός κίνδυνος. Στην περίπτωση του ασθενή που χρειαζόμαστε ισχυρή αντιθρομβωτική θεραπεία με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο θα πρέπει να χορηγείται τριπλή με DOAC.<sup>41</sup> Η θρόμβωση του στεντ είναι μια καταστροφική επιπλοκή, από τη άλλη πλευρά όμως η σοβαρή αιμορραγία επιβαρύνει πολύ την πρόγνωση σε βαθμό συγκρίσιμο σε πολλές περιπτώσεις με τα ισχαιμικά επεισόδια γεγονός που πρέπει να μας καθιστά ιδιαίτερα προσεκτικούς.<sup>64</sup> Μείζων αιμορραγία που προκύπτει μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αυξάνει έως και πέντε φορές τον κίνδυνο θανάτου.<sup>65</sup>

Οι ισχυροί αναστολείς από το στόμα των υποδοχέων P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> έχουν χρησιμοποιηθεί σε μικρό ποσοστό στις μελέτες. Μια πολύ πρόσφατη μετανάλυση συνέκρινε την κλοπιδογρέλη με την τικαγρελόρη και την πρασουγρέλη και έδειξε ότι η συγχορήγηση τους με αντιπηκτικό από το στόμα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προηγηθείσα PCI αυξάνει σημαντικά τις μείζονες και τις κλινικά σχετικές μη σημαντικές αιμορραγίες, είτε ο ασθενής λαμβάνει TAT είτε DAT, χωρίς κάποιο εμφανές όφελος στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων.<sup>66</sup> Ωστόσο η χαμηλή δόση πρασουγρέλης (3,75mg/ημέρα) ως μέρος της τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη έδειξε παρόμοια ποσοστά ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και θα μπορούσε να αποτελεί μια εναλλακτική λύση στην κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και PCI.<sup>67</sup> Οι πρόσφατες

Ευρωπαϊκές και Βορειοαμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν να συμπεριλαμβάνεται σε σχήμα τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με ασπιρίνη και αντιπηκτικό από το στόμα, η τικαγρελόρη ή η πρασουγρέλη. Αφήνουν όμως ανοιχτό το ενδεχόμενο με σύσταση (IIb), σε ασθενείς με μέτριο ή υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο για θρόμβωση του στεντ να ενταχθούν σε σχήμα διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (DAT).<sup>46,55</sup>

Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης υπόκεινται στους περιορισμούς της κάθε μελέτης ξεχωριστά της οποίας αποδεχόμαστε τα συγκεκριμένα δεδομένα που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία. Σε όλες τις μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με PCI χρησιμοποιήθηκε ασπιρίνη για διάστημα από 3 έως 14 μέρες, που σημαίνει ότι δεν υπάρχει πραγματική DAT από την αρχή. Η DAT στην ISAR-TRIPLE περιλάμβανε ασπιρίνη αντί κλοπιδογρέλη που ήταν το αντιαιμοπεταλιακό στις άλλες μελέτες και ακολούθησε την TAT μετά από 6 εβδομάδες. Υπήρξε μεγάλη διακύμανση της TAT, από 2-12 μήνες. Διαφορετικές ήταν και οι περίοδοι παρακολούθησης, 6 μήνες στην AUGUSTUS, 9 στην ISAR-TRIPLE, 12 στην WOEST, PIONEER-AF PCI και ENTRUST-AF PCI, 14 στη RE-DUAL PCI, 24 στην AFIRE. Η σύγκριση επικεντρώνεται μεταξύ DAT και TAT χωρίς να λαμβάνεται υπόψη εξατομικευμένα ο ισχαιμικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος. Ακόμη έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες διαφορετικά από το στόμα αντιπηκτικά με διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες, σε διαφορετικά σχήματα και δοσολογίες. Διαφορετικός ήταν και ο ορισμός των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στην ISAR-TRIPLE θεωρήθηκε ένα σύνθετο θάνατος, εμφράγματος του μυοκαρδίου, θρόμβωσης του στεντ, εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIMI μείζονος αιμορραγίας, στην PIONEER-AF PCI ένα σύνθετο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στη RE-DUAL PCI θάνατος, θρομβοεμβολικά επεισόδια ή μη προγραμματισμένη επαναγγείωση, στην AUGUSTUS θάνατος απ' όλα τα αίτια ή ισχαιμικά συμβάντα, στην ENTRUST-AF PCI καρδιαγγειακός θάνατος, συστηματική θρομβοεμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του στεντ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στην AFIRE ήταν το σύνθετο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη που απαιτεί επαναγγείωση,

## **Κεφάλαιο 5      Συμπεράσματα**

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή/και PCI, η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή ελαττώνει σε σημαντικό βαθμό τις αιμορραγίες και είναι εξίσου αποτελεσματική στην πρόληψη των ισχαιμικών επιπλοκών συγκρινόμενη με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Στις ενδοκράνιες αιμορραγίες τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν καλύτερο προφίλ ασφαλείας έναντι της βαρφαρίνης, είτε είναι μέρος της DAT, είτε της TAT. Τα DOACs με αντιαιμοπεταλιακά θα πρέπει να προτιμώνται από τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και η συγχορήγηση τους με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μετά από μια βραχεία περίοδο TAT, είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Η TAT όμως ακόμη συνιστάται για μία εβδομάδα μετά από PCI και ακολούθως να γίνεται η μετάβαση σε DAT. Δεν πρέπει βέβαια να παραβλέπεται ότι υπάρχει μια ομάδα ασθενών με χαμηλό αιμορραγικό και πολύ υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο που μπορεί να συσταθεί η TAT για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Πρέπει να χορηγείται η ανώτερη εγκεκριμένη δόση DOAC για τη πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εκτός αν υπάρχει υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος. Σε τριπλή αγωγή μόνο η απιξαμπάνη από τα DOACs δοκιμάστηκε. Να προτιμάται η μικρότερη δυνατή διάρκεια χορήγησης P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Η κλοπιδογρέλη είναι το αντιαιμοπεταλιακό που πρέπει να περιλαμβάνεται στα αντιθρομβωτικά σχήματα από τους αναστολείς των P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Σε κάθε ασθενή θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά ο θρομβωτικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος ώστε να υπάρχει μια προσαρμοσμένη θεραπευτική στρατηγική για την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή από τη έξοδο και έως ένα μήνα σ' αυτόν που διατρέχει υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης. Μετά το έτος η θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση μόνο αντιπηκτικού από το στόμα στις περιπτώσεις που συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή με στεφανιαία νόσο.

## **Σύνοψη Διατριβής 6**

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που εξήχθησαν από τις μελέτες που αξιολόγησαν την αντιθρομβωτική θεραπεία σε

ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, φάνηκε ότι υπάρχει σημαντική ελάττωση των μειζόνων και των ενδοκράνιων αιμορραγιών όταν χρησιμοποιείται διπλό αντί τριπλό αντιθρομβωτικό θεραπευτικό σχήμα. Σε παρόμοια ποσοστά μεταξύ των δύο θεραπειών ήταν τα σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως αυτά ορίστηκαν από την κάθε μελέτη ξεχωριστά, με μια μικρή τάση αύξησης των ισχαιμικών συμβάντων που αφορούν το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη θρόμβωση του στεντ, χωρίς όμως να είναι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή τόσο στην κύρια όσο και στην συμπληρωματική ανάλυση. Συνοψίζοντας μπορεί να υποστηριχθεί από τα αποτελέσματα αυτής της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας ότι η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή που περιλαμβάνει αντιπηκτικό από το στόμα και ένα αντιαιμοπεταλιακό, αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, με σαφή υπεροχή της μονοθεραπείας με αντιπηκτικό από το στόμα μετά το πρώτο έτος.

## **Βιβλιογραφία**

- [1] **Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach. et. al.** “2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology”. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003.
- [2] **GF Gensini, M Comeglio, Mica Colella.** “Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease”. Eur Heart J. 1998 Feb;19 Suppl A:A53-61.
- [3] **Joern Schmitt , Gabor Duray, Bernard J Gersh. et. al.** “Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications”. Eur Heart J. 2009 May;30(9):1038-45.
- [4] **Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha. et. al.** “2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS”. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
- [5] **Morten Lamberts, Jonas Bjerring Olesen, Martin Huth Ruwald. et. al.** “Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study”. Circulation. 2012 Sep 4;126(10):1185-93
- [6] **Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt. et al.** WOEST study investigators “Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial”. Lancet. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1. Epub 2013 Feb 13.

- [7] **Katrin A Fiedler, Michael Maeng, Julinda Mehilli. et. al.** “Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial”. J Am Coll Cardiol. 2015 Apr 28;65(16):1619-1629.
- [8] **C Michael Gibson, Roxana Mehran, Christoph Bode. et. al.** “Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI” N Engl J Med. 2016 Dec 22;375(25):2423-2434
- [9] **Christopher P Cannon, Deepak L Bhatt, Jonas Oldgren. et. al.** RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators “Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation”. N Engl J Med. 2017 Oct 19;377(16):1513-1524.
- [10] **Renato D Lopes, Gretchen Heizer, Ronald Aronson. et. al.** AUGUSTUS Investigators “Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation” N Engl J Med. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524
- [11] **Pascal Vranckx, Marco Valgimigli, Lars Eckardt. et. al.** “Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial” Lancet. 2019 Oct 12;394(10206):1335-1343.
- [12] **Satoshi Yasuda, Koichi Kaikita, Masaharu Akao. et. al.** AFIRE Investigators “Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease” N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1103-1113.
- [13] **Fabian Sanchis-Gomar, Carme Perez-Quilis, Roman Leischik. et. al.** “Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome”. Ann Transl Med. 2016 Jul;4(13):256.



- [14] **Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste. et. al.** “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes”. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-477.
- [15] **R D Lopes, K S Pieper, J R Horton. et. al.** “Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation”. *Heart.* 2008 Jul;94(7):867-73.
- [16] **Muayad Alasady, Walter P Abhayaratna, Darryl P Leong. et. al.** “Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction”. *Heart Rhythm.* 2011 Jul;8(7):955-60.
- [17] **S S Rathore<sup>1</sup>, A K Berger, K P Weinfurt. et. al.** “Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes”. *Circulation.* 2000 Mar 7;101(9):969-74.
- [18] **Patricia Jabre, Véronique L Roger, Mohammad H Murad. et. al.** “Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis”. *Circulation.* 2011 Apr 19;123(15):1587-93.
- [19] **Robert J Goldberg, Jorge Yarzebski, Darleen Lessard. et. al.** “Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective”. *Am Heart J.* 2002 Mar;143(3):519-27.
- [20] **G Berton, R Cordiano, F Cucchini, F Cavuto. et. al.** “Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up”. *Int J Clin Pract.* 2009 May;63(5):712-21.
- [21] **Thomas Pilgrim, Bindu Kalesan, Thomas Zanchin. et. al.** “Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease

undergoing revascularisation with drug-eluting stents”. *EuroIntervention*. 2013 Jan 22;8(9):1061-71.

- [22] **Amartya Kundu, Kevin O'Day, Amir Y Shaikh. et. al.** “Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission”. *Am J Cardiol*. 2016 Apr 15;117(8):1213-8.
- [23] **Rajendra H Mehta, Omar H Dabbous, Christopher B Granger. et. al.** GRACE Investigators. “Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation”. *Am J Cardiol*. 2003 Nov 1;92(9):1031-6.
- [24] **Yutao Guo, Gregory Y H Lip, Stavros Apostolakis.** “Inflammation in atrial fibrillation”. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 4;60(22):2263-70.
- [25] **Wesley T O'Neal, Elsayed Z Soliman, George Howard. et. al.** “Inflammation and hemostasis in atrial fibrillation and coronary heart disease: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study”. *Atherosclerosis*. 2015 Nov;243(1):192-7.
- [26] **Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres. et. al.** “2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)”. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
- [27] **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. et. al.** “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *N Engl J Med*. 2009; 361:1139–1151.
- [28] **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. et. al.** “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.” *N Engl J Med*. 2011; 365:883–891.
- [29] **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV. et. al.** “Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *N Engl J Med*. 2011; 365:981–992.

- [30] **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E. et. al.** “Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.” *N Engl J Med.* 2013; 369:2093–2104.
- [31] **Tim Hicks, Fiona Stewart, Anne Eisinga.** “NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis”. *Open Heart.* 2016 Jan 18;3(1):e000279.
- [32] **Giacomo Zoppellaro, Serena Granziera, Seena Padayattil Jose. et. al.** “Minimizing the risk of hemorrhagic stroke during anticoagulant therapy for atrial fibrillation”. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 May;14(5):683-95.
- [33] **Ron Pisters, Deirdre A Lane, Robby Nieuwlaat. et. al.** “A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey”. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100.
- [34] **Paul M Haller, Patrick Sulzgruber, Christoph Kaufmann. et. al.** “Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: systematic review and meta-analysis”. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019 Oct 1;5(4):226-236.
- [35] **Harsh B Golwala, Christopher P Cannon, Ph Gabriel Steg. et. al.** “Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials”. *Eur Heart J.* 2018 May 14;39(19):1726-1735a.
- [36] **Ilaria Cavallari, Giuseppe Patti.** “Meta-Analysis Comparing the Safety and Efficacy of Dual Versus Triple Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention”. *Am J Cardiol.* 2018 Mar 15;121(6):718-724.
- [37] **Babikir Kheiri, Mohammed Osman, Ahmed Bakhit. et. al.** “Dual versus

- triple therapy for patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials". *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Oct;48(3):511-513.
- [38] **Natale Daniele Brunetti, Nicola Tarantino, Luisa De Gennaro. et. al.** "Direct oral anticoagulants versus standard triple therapy in atrial fibrillation and PCI: meta-analysis". *Open Heart*. 2018 Jul 3;5(2):e000785.
- [39] **Giuseppe Gargiulo, Andreas Goette, Jan Tijssen. et. al.** "Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials". *Eur Heart J*. 2019 Dec 7;40(46):3757-3767.
- [40] **Tatjana S Potpara, Nebojsa Mujovic, Marco Proietti. et. al.** "Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, and AUGUSTUS trials". *Europace*. 2020 Jan 1;22(1):33-46.
- [41] **Giuseppe Andò, Francesco Costa.** "Double or triple antithrombotic therapy after coronary stenting and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials". *Int J Cardiol*. 2020 Mar 1;302:95-102.
- [42] **Schulman S, Kearon C.** "Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients". *J Thromb Haemost*. 2005 Apr;3(4):692-4.

- [43] **S Kaatz, D Ahmad, A C Spyropoulos. et. al.** “Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH”. *J Thromb Haemost.* 2015 Nov;13(11):2119-26.
- [44] **Roxana Mehran, Sunil V Rao, Deepak L Bhatt. et. al.** “Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium”. *Circulation.* 2011 Jun 14;123(23):2736-47.
- [45] **Helen Ullrich, Thomas Münzel, Tommaso Gori.** “Coronary Stent Thrombosis-Predictors and Prevention”. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 May 1;117(18):320-326.
- [46] **Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato. et. al.** “2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)”. *European Heart Journal*, ehaa575
- [47] **Mattia Galli, Felicita Andreotti, Domenico D'Amario. et. al.** “Randomised trials and meta-analyses of double vs triple antithrombotic therapy for atrial fibrillation-ACS/PCI: A critical appraisal”. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 May 14;28:100524.
- [48] **Masatsugu Hori, Masayasu Matsumoto, Norio Tanahashi. et. al.”** Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –“. *Circ J.* 2012;76(9):2104-11.
- [49] **Stephan Windecker, Renato D Lopes, Tyler Massaro. et. al.** “Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome

Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial” *Circulation*. 2019 Dec 3;140(23):1921-1932.

- [50] **Morten Lamberts 1, Gunnar H Gislason, Gregory Y H Lip. et. al.** “Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study”. *Circulation*. 2014 Apr 15;129(15):1577-85.
- [51] **Yukiko Matsumura-Nakano, Satoshi Shizuta, Akihiro Komasa. et. al.** OAC-ALONE Study Investigators. “Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation”. *Circulation*. 2019 Jan 29;139(5):604-616.
- [52] **Babikir Kheiri, Timothy F Simpson, Eric C Stecker. et. al.** “Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials”. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):395-398.
- [53] **Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson. et. al.** “2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization”. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
- [54] **Renato D Lopes, Sergio Leonardi, Daniel M Wojdyla. et. al.** “Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial”. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):781-783
- [55] **Craig T January, L Samuel Wann, Hugh Calkins. et. al.** “2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society”. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 9;74(1):104-132.

- [56] **Adnan K Chhatrwalla, Amit P Amin, Kevin F Kennedy. et. al.** “Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention”. JAMA. 2013 Mar 13;309(10):1022-9.
- [57] **Emily C O'Brien, DaJuanicia N Holmes, Laine Thomas. et. al.** “Therapeutic Strategies Following Major, Clinically Relevant Nonmajor, and Nuisance Bleeding in Atrial Fibrillation: Findings From ORBIT-AF” J Am Heart Assoc. 2018 Jun 9;7(12):e006391.
- [58] **Gregory Y H Lip, Kurt Huber, Felicita Andreotti. et. al.** “Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)”. Eur Heart J. 2010 Jun;31(11):1311-8.
- [59] **Craig T January, L Samuel Wann, Joseph S Alpert. et. al.** “2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society”. Circulation. 2014 Dec 2;130(23):2071-104.
- [60] **Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet. et. al.** “2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the

Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)". Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315.

[61] **Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A Byrne. et. al.** "2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)". Eur Heart J. 2018 Jan 14;39(3):213-260.

[62] **Gregory Y H Lip, Jean-Phillippe Collet, Michael Haude. et. al.** "2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA)". Europace. 2019 Feb 1;21(2):192-193.

[63] **Dominick J Angiolillo, Shaun G Goodman, Deepak L Bhatt. et. al.** "Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2018 Update". Circulation. 2018 Jul 31;138(5):527-536.



- [64] **Marco Valgimigli, Francesco Costa, Yuliya Lokhnygina. et. al.** “Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial”. *Eur Heart J.* 2017 Mar 14;38(11):804-810.
- [65] **Jung-Won Suh, Roxana Mehran, Bimmer E Claessen. et. al.** “Impact of in-hospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial”. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 18;58(17):1750-6.
- [66] **Matteo Casula, Federico Fortuni, Marco Ferlini. et. al.** “Meta-Analysis Comparing Potent Oral P2Y<sub>12</sub> Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention”. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021 Mar;21(2):231-240.
- [67] **Hisao Otsuki, Junichi Yamaguchi, Takanori Kawamoto. et. al.** “Safety and Efficacy of Low-Dose Prasugrel as Part of Triple Therapy With Aspirin and Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention - From the TWMU-AF PCI Registry”. *Circ J.* 2019 Apr 25;83(5):1000-1005.